



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 273/2017, o Relatório de Recomendação nº 291 – Agosto de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Parkinson.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença de Parkinson, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da doença de Parkinson.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 228/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 42-45 e republicada no Diário Oficial da União – DOU nº 165, de 27 de agosto de 2010.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE PARKINSON

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. 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 à substância *nigra* e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e mesmo em 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, a DP 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 três a quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença (5, 6).

Somente na década de 1960, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, surgiu o primeiro tratamento com sucesso, que abriu caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico da DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade pela doença. No entanto, logo após a introdução do medicamento, tornou-se evidente que o tratamento por um longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos, como 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. Esse 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 medicamentosa para o controle dos sintomas (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; e
- antiglutamatérgicos.

O objetivo inicial do tratamento deve 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. (7-9)

Além do tratamento medicamentoso, existe a possibilidade de realização de cirurgia para implante de estimulador cerebral profundo para melhor controle da doença, não sendo um procedimento curativo(16). Esse procedimento também será discutido em linhas gerais neste Protocolo, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos pacientes para as suas indicação e realização.

A identificação da doença em seu estágio inicial e de complicações, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G20 Doença de Parkinson

3. DIAGNÓSTICO

A evolução, a gravidade e a progressão dos sintomas da DP variam enormemente de um paciente para outro (4). Até o momento não se dispõe de exame ou 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 plástica (com presença de roda dentada), anormalidades posturais], uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida. (4)

Estudos têm demonstrado as dificuldades na diferenciação clínica entre a DP e outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se à necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como doentes de DP, houve confirmação anátomo-patológica em somente 75% dos casos (10). No entanto, quando revisados 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 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 nesses 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 DP:

- bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas:
- rigidez muscular;
- tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente;

b) Critérios negativos para DP (sugestivos de outras formas de parkinsonismo)

- história de acidente vascular cerebral (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 3 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 ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP).

c) Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (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 induzidas por levodopa;
- resposta a levodopa por 5 anos ou mais;
- evolução clínica de 10 anos ou mais.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo 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), conforme descrito no item 3 DIAGNÓSTICO, acima.

Em relação à **cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo**, serão considerados candidatos pacientes com as seguintes situações (13-21):

- Diagnóstico estabelecido da DP; **e**
- Sintomas responsivos à levodopa (exceto pacientes cujo sintoma predominante é o tremor, que podem se beneficiar de tratamento cirúrgico independentemente de resposta prévia à levodopa); **e**
- Controle insatisfatório de sintomas motores após adequação ao melhor tratamento medicamentoso possível. A resposta à levodopa no pré-operatório é o melhor preditor para resposta positiva da cirurgia. Portanto, são candidatos à cirurgia pacientes que apresentam flutuações motoras, discinesias ou tremor não controlados com esquema medicamentoso ou intolerância ao tratamento medicamentoso; **e**
- Evolução de cinco anos de doença, diminuindo assim a possibilidade de tratar-se de parkinsonismo atípico, situação em que a cirurgia não está indicada; **e**
- Expectativa de melhora de sintomas motores do tipo tremor, bradicinesia e rigidez. Inexiste indicação cirúrgica quando o objetivo principal for controle de sintomas axiais, especialmente da marcha, instabilidade postural, *freezing* do período *on* e distúrbios da fala que não respondem à levodopa, pois tais sintomas não responderão bem à cirurgia; **e**
- Facilidade de acesso ao centro para que façam ajustes periódicos na programação do estimulador.

Embora não haja limite de idade, pacientes jovens têm maior chance de obter benefício cirúrgico. A presença de comorbidades e a expectativa de vida devem ser avaliadas em todos os pacientes candidatos à cirurgia.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação ou intolerância aos medicamentos propostos.

Não serão considerados para **cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo** os pacientes com as seguintes situações (13-21):

- Comorbidades cardiovasculares, oncológicas de mau prognóstico, cerebrovasculares e infecções ativas; **ou**

- Parkinsonismo-*plus*; **ou**

- Tempo de início dos sintomas menor que cinco anos. Exceções podem ser consideradas no caso de tremores incapacitantes não responsivos ao tratamento medicamentoso; **ou**

- Significativa atrofia cerebral, doença microangiopática significativa ou outras lesões estruturais significativas no exame de imagem; **ou**

- Déficits cognitivos relevantes, demência, depressão maior, doença psiquiátrica grave não controlada ou sintomas psicóticos atuais ou passados espontâneos ou induzidos por levodopa. Embora a presença de sintomas psicóticos seja um critério de exclusão para cirurgia, eles não são caracterizados como um critério de exclusão se ocorrerem isoladamente na vigência de um quadro de intercorrência clínica (*delirium*) ou induzidos por fármacos comumente relacionados como indutores de psicose, tais como os anticolinérgicos.

6. 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* se situe ao redor de 10% ao ano (22). Consequentemente, 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 é reduzir ou interromper essa progressão. (7-9)

A prevenção primária não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, excetuando-se o envelhecimento e a transmissão genética em raras famílias. A prevenção secundária, uma vez que a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a taxa de progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal. (7-9)

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

O Apêndice 1 apresenta a busca da literatura sobre o tratamento da DP.

A rasagilina foi incorporada para o tratamento da DP conforme Relatório de Recomendação nº 280/2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a Portaria SCTIE/MS nº 27/2017.

6.1 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 neuroprotetores ou modificadores do curso clínico. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar a modificação do curso da doença são controversos(9). Não há como medir diretamente a perda neuronal *in vivo*, e não se sabe claramente qual a correlação da sintomatologia 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. (9).

As selegilina (inibidor da MAO-B) e vitamina E foram estudadas com esse desfecho e se verificou que a selegilina retardava a necessidade da levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como modificador de curso clínico (23). Entretanto, foi subsequentemente observado que, quando o tratamento com selegilina era interrompido, essa diferença desaparecia, o que indicou que o fármaco tinha um efeito leve e não sustentado, mas que era suficientemente grande para retardar o início da administração de levodopa (24). 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 modificar o curso clínico (25, 26).

Mais recentemente, outro inibidor da MAO-B, o mesilato de rasagilina, foi investigado e se mostrou melhor do que o placebo na fase inicial da doença (27, 28). Em outro estudo, houve melhora na evolução clínica dos pacientes que iniciaram tratamento precoce com rasagilina 1 mg, em relação ao grupo de tratamento tardio. O mesmo não foi observado com 2 mg de rasagilina (29-31).

Em resumo, o desenvolvimento de medicamentos com finalidade de neuroproteção ou modificação do curso clínico na DP é uma meta ainda não atingida até o momento, e nenhum medicamento possui recomendação na prática clínica para esses propósitos.

6.2 TRATAMENTO SINTOMÁTICO

É recomendável instituir o tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada por 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. (7-9)

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

6.2.1 Pacientes com DP em fase inicial

Sintomas leves sem prejuízo funcional

A decisão de utilizar ou não algum medicamento nessa situação depende mais do próprio paciente. Inexistem evidências clínicas conclusivas do efeito neuroprotetor dos inibidores da MAO-B. O tratamento inicial com esse fármaco visa a obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves (sem prejuízo para atividades de vida diária) (23-25). Da mesma forma, a amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser utilizada nessa situação. (8)

Os anticolinérgicos podem ser utilizados como terapia inicial nos casos em que o tremor é a manifestação predominante em pacientes jovens e sem disfunção cognitiva, mas possuem vários efeitos colaterais, que restringem seu emprego (32). Eles possuem muito mais efeitos colaterais do que os outros antiparkinsonianos, principalmente no que tange a sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos e, portanto,

devem ser utilizados somente em situações específicas, tais como o tremor refratário a outros antiparkinsonianos. (32)

Sintomas com prejuízo funcional

Se os sintomas produzirem graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico for necessário, tanto a levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados (32, 33). A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente a rigidez e a 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 (26, 34). Foi sugerido que a levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância *nigra* e, portanto, aumentar a progressão da doença (35). Porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar essa hipótese (36). Pelo contrário, o estudo ELLDOPA - *Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease* (37) demonstrou a segurança da levodopa e desfez as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Esse estudo foi composto por quatro braços (um com placebo e três com doses diferentes de 150 mg, 300mg e 600 mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de 2 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 de flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa. Por isso, 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" (fenômeno *on-off*) de resposta ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento desses sintomas (33). As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento (38).

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 (39, 40). No entanto, essas diferenças entre agonistas e levodopa parecem desaparecer em longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes acabam tendo a mesma frequência de complicações motoras independentemente do tratamento que receberam nos primeiros anos da doença (41, 42). Com base nesses dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens iniciem o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, por apresentarem um maior risco de complicações motoras com levodopa. Porém, se os sintomas motores não forem bem controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a levodopa deve ser logo adicionada. (32, 33, 43)

Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados para o tratamento da DP. Os pramipexol e ropinirol mostraram-se superiores ao placebo em alguns estudos bem delineados (44-46). Outro agonista dopaminérgico não ergolínico é a rotigotina (agonista seletivo do receptor D2), formulada em adesivos transdérmicos administrados uma vez por dia, cujos estudos mostraram sua eficácia em monoterapia para o tratamento na fase inicial da DP (47-51). Entretanto, não foi demonstrada, até o momento, diferença significativa entre a rotigotina e demais agonistas dopaminérgicos, ou seja, inexistem evidências de

superioridade dela frente aos demais e tampouco há estudos farmacoeconômicos que possam respaldar a sua inclusão neste Protocolo.

Existem situações nas quais é preferível iniciar o tratamento sintomático com levodopa em vez de com agonistas dopaminérgicos (32, 33), entre elas:

- Idade: pacientes acima de 70 anos, por possuírem menores chances de desenvolver complicações motoras com a administração do fármaco;

- Presença de comorbidades: nesses casos a levodopa é preferível pois o tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado a um maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural; e

- Presença de prejuízo cognitivo: a levodopa é 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 5 anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão (45).

6.2.2 Paciente com DP em fase avançada

A levodopa é o medicamento mais eficaz nas fases avançadas da doença. Muitas vezes, a utilização de vários antiparkinsonianos é necessária nesse estágio da doença para controle das complicações motoras e não motoras da DP. No tratamento de pacientes em fase avançada, que já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados e controlados com placebo, entre eles a bromocriptina (52, 53) cabergolina (53), pramipexol (54, 55), entacapona e tolcapona (55-57). Devido ao risco de hepatotoxicidade com tolcapona, sua utilização deverá ser restrita aos casos em que não houver controle com outros medicamentos, sendo obrigatória a monitorização da função hepática durante os seis primeiros meses de tratamento, pelo menos (9, 58).

Apesar de os agonistas dopaminérgicos apresentarem diferenças farmacocinéticas e diferentes sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares. Em uma meta-análise, foi avaliada a eficácia de agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina e ropinirol) no tratamento da DP inicial e avançada. A análise incluiu um total de 23 ensaios clínicos, dos quais apenas três foram comparações diretas entre tratamentos ativos. Desfechos clínicos foram avaliados em dois períodos (de 11-16 semanas e de 24-28 semanas de tratamento), não sendo observada diferença significativa entre os diferentes agonistas. Concluiu-se que a eficácia das alternativas avaliadas foi similar em ambas as fases da doença (59).

Em estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em pacientes com DP avançada e com flutuações motoras, a rotigotina reduziu o período *off* com segurança e boa tolerabilidade (60-62). Em virtude da eficácia similar e ausência de estudos de custo-efetividade, não foi considerada a inclusão da rotigotina - agonista dopaminérgico neste Protocolo. A cabergolina não foi incluída neste Protocolo por não estar autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento de DP no Brasil.

Tratamento das complicações motoras

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras tornam-se frequentes e acarretam piores 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. Um estudo randomizado controlado por placebo sugere que o pramipexol (54, 63) 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 (64-66). Para o controle das discinesias induzidas pela levodopa, o objetivo é reduzi-las sem piora do quadro motor. Para isso, a alternativa é associar um agonista dopaminérgico e reduzir a dose de levodopa. A amantadina é outra opção por ser um medicamento comprovadamente eficaz em controlar discinesias (58, 67).

A rasagilina associada à levodopa comparada com associação entre entacapona e levodopa não mostrou ter diferença significativa quanto ao controle das flutuações motoras (68, 69).

No Apêndice 2, apresenta-se um resumo dos medicamentos utilizados e disponíveis pelo SUS para tratamento da DP e seus respectivos efeitos esperados.

Cirurgia na DP

Para um grupo selecionado de pacientes cujo tratamento medicamentoso não trouxe controle adequado dos sintomas, a cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (*deep brain stimulation* – DBS) no núcleo subtalâmico (STN) ou no globo pálido interno (GPi) deve ser considerada (70-75). Esse é um procedimento cirúrgico considerado relativamente seguro e eficaz (76-81). O implante do DBS tem como objetivos: redução da gravidade dos períodos *off*; aumento do tempo *on*; redução de discinesias; supressão do tremor refratário ao tratamento medicamentoso; melhora no desempenho das atividades de vida diária e melhora na qualidade de vida.

A identificação dos pacientes que mais provavelmente se beneficiarão de DBS é extremamente importante, sendo o primeiro passo para uma intervenção cirúrgica bem-sucedida, e, portanto, os pacientes devem preencher critérios rigorosos de seleção (16, 72, 82, 83). Pacientes considerados candidatos à cirurgia devem ser encaminhados para centros capacitados na técnica de implante de DBS.

Embora a cirurgia com implante de DBS seja um tratamento eficaz para os sintomas motores da DP, ela não é curativa nem interrompe a progressão da doença. Sendo assim, somente deverá ser considerada em pacientes que não conseguem obter um controle adequado com terapia medicamentosa otimizada.

A correta identificação dos pacientes é certamente o fator mais importante no sucesso do procedimento. Nos itens 4 CRITÉRIOS DED INCLUSÃO e 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO deste Protocolo, são listados os critérios que devem ser sempre obedecidos na seleção dos pacientes para essa indicação cirúrgica.

Tratamento dos sintomas psicóticos

Sintomas psicóticos caracterizados pela presença de alucinações ou delírios são frequentes à medida que a DP progride. São sintomas que podem atingir proporções graves, sendo uma causa relevante de institucionalização e internação hospitalar (84).

Medicamentos como anticolinérgicos, inibidores da MAO, amantadina, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT devem ser retirados ou reduzidos, nessa sequência, na tentativa de melhorar o estado mental. Essa decisão deve ser individualizada conforme o julgamento médico. Quando os sintomas forem persistentes ou graves, medicamentos antipsicóticos devem ser utilizados. Neurolépticos com maior afinidade aos receptores D2, tais como os de primeira geração (haloperidol, clorpromazina, levopromazina etc.), são contraindicados na DP, pois exacerbam muito o parkinsonismo. Mesmo os antipsicóticos de segunda geração, que apresentam menor bloqueio dopaminérgico de receptores D2, tais como a risperidona, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol, também podem exacerbar o parkinsonismo, oferecendo riscos ao paciente com DP (85-93).

Uma exceção é a clozapina, que produz controle de sintomas psicóticos sem piorar o parkinsonismo. Estudos controlados com placebo demonstraram que a clozapina é eficaz no controle dos sintomas psicóticos associados à DP. Os efeitos colaterais motores da clozapina são similares aos do placebo, no

entanto, possui risco de acarretar agranulocitose (incidência anual de 1,3%) e exige, portanto, um controle hematológico periódico (94-96).

Com relação à quetiapina, em estudos controlados com placebo, ela não se mostrou superior ao placebo no controle de sintomas psicóticos (97, 98).

Em suma, com relação ao controle dos sintomas psicóticos presentes na DP, até o momento a clozapina é o medicamento com evidência de maior eficácia, sendo o de escolha para o tratamento da psicose na DP (94-96).

A clozapina foi incorporada para o tratamento de sintomas psicóticos em casos de DP conforme Relatório de Recomendação nº 218/2016 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a Portaria SCTIE/MS nº 22/2016.

6.3 FÁRMACOS

- Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50 mg e 250/25 mg.
- Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas de 100/25 mg ou comprimido de 200/50 mg. Comprimidos de 100/25 mg são disponíveis na forma dispersível, ou seja, de diluição em água.
- Bromocriptina: comprimidos de 2,5 mg.
- Pramipexol: comprimidos de 0,125, 0,25 e 1 mg.
- Amantadina: comprimidos de 100 mg.
- Biperideno: comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg.
- Triexifenidil: comprimidos de 5 mg.
- Selegilina: comprimidos de 5 mg e drágea ou comprimido de 10 mg.
- Tolcapona: comprimidos de 100 mg.
- Entacapona: comprimidos de 200 mg.
- Clozapina: comprimidos de 25 mg e 100 mg.
- Rasagilina: comprimidos de 1mg.

6.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Levodopa/carbidopa: a dose inicial recomendada é de 250/25 mg por dia, dividida em pelo menos duas administrações. A dose máxima recomendada de levodopa é de 2.000 mg/dia.

- Levodopa/benserazida: a dose recomendada é de 200/50 mg por 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. Dependendo da tolerância e resposta clínica a dose pode ser aumentada até o máximo de 2.000 mg/dia. A levodopa/benserazida é disponibilizada em diferentes formulações. A forma de comprimido padrão é de 100/25 e 200/50. Esta apresentação apresenta início de ação em torno de 20-40 minutos e duração de 2 a 4 horas; a forma em cápsula apresenta um início de ação de 30-60 minutos e duração de 3 a 6 horas. A forma dispersível para diluição em água possui início de ação mais rápido (10-20 minutos) e menor duração (0,5-1 hora). Apesar destas variabilidades farmacocinéticas, não há evidências clínicas (estudos clínicos) que mostrem de forma convincente superioridade entre as apresentações. A apresentação dispersível é uma forma útil em pacientes com disfagia ou sonda de alimentação enteral.

- Bromocriptina: a dose recomendada é de 7,5 mg/dia a 70 mg/dia e deve ser aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade (99).

- Pramipexol: a dose recomendada é 2 mg/dia a 4,5 mg/dia, dividida em três administrações diárias. Recomenda-se o aumento gradual da dose. Iniciar com 0,125 mg, três 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.

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

- Biperideno: a dose terapêutica situa-se entre 2 mg/dia e 8 mg/dia, iniciando com 1 mg, duas vezes/dia. Não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

- Triexifenidil: a dose inicial recomendada é de 0,5 mg a 1 mg, 2 vezes/dia, com incrementos a cada 3-5 dias até atingir 2 mg, três vezes/dia. A dose máxima diária é de 15 mg/dia, mas a maioria dos pacientes se beneficia com esquemas de até 10 mg/dia. Não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

- Selegilina: a dose recomendada é de 5 mg a 10 mg, uma vez/dia.

- Tolcapona: a dose recomendada é de 100 mg, três vezes/dia, sendo a dose diária máxima recomendada de 600 mg.

- Entacapona: a dose recomendada é de 200 mg, quatro a dez vezes/dia. A dose diária máxima recomendada é de 2.000 mg.

- Clozapina: a dose inicial é de 12,5 mg/dia e pode ser aumentada em 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos em uma semana, sem ultrapassar a dose de 50 mg/dia. A dose média efetiva fica geralmente entre 25,0 e 37,5 mg/dia. No caso em que o tratamento, por pelo menos uma semana, com a dose de 50 mg/dia não obteve resposta terapêutica satisfatória, a dose pode ser cuidadosamente aumentada em 12,5 mg/semana. A dose de 50 mg/dia só deve ser ultrapassada em casos excepcionais. A dose máxima de 100 mg/dia nunca deverá ser ultrapassada.

- Rasagilina: a dose recomendada é de 1 mg, uma vez/dia.

Combinação de fármacos antiparkinsonianos

Na DP, frequentemente é necessária a combinação de fármacos de diferentes classes para se obter um melhor controle dos sintomas. As combinações mais utilizadas são as seguintes (8, 100, 101):

- Associação de anticolinérgicos: presença de tremor refratário a levodopa ou agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contraindicações para uso dos mesmos.

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

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

- Associação de agonista dopaminérgico a levodopa com inibidor da COMT: pacientes com flutuações motoras graves não controladas com nenhum dos esquemas 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 esses sintomas.

- Associação da rasagilina e levodopa: a rasagilina aumenta a biodisponibilidade da levodopa, e estudos mostram que esta associação é eficaz no controle das flutuações motoras da DP.

- Associação da selegilina e levodopa: esta associação tem sido utilizada por efeito de classe (inibidor da MAO-B) da selegilina. No entanto, ao contrário da rasagilina, não há estudos randomizados controlados que avaliem a eficácia da mesma no controle das flutuações motoras.

Em caso de uso da clozapina, como já mencionado previamente, medicamentos como anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT

devem ser retirados ou reduzidos, seguindo a ordem dos medicamentos listados, na tentativa de melhorar o estado mental, e não por haver contraindicação absoluta de associação de medicamentos. (58)

6.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A DP é uma doença de caráter progressivo e irreversível e, portanto, necessita de tratamento contínuo. 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 os sintomas motores. (58)

6.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida.

7. MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos adversos deve ser feita por meio de anamnese. Em caso de aparecimento de efeitos adversos significativos que comprometam a qualidade de vida dos pacientes, deve ser feito ajuste de dose, interrupção de tratamento ou troca de medicamento.

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

Com o uso de bromocriptina, mais comumente (além de 1%) podem ocorrer cefaleia, tontura, náusea, vômitos, hipotensão ortostática, fadiga, anorexia, constipação e congestão nasal. Menos comumente (aquém de 1%) podem ocorrer arritmias, alopecia, insônia, paranoia, 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 desses efeitos adversos, especialmente a condição cardíaca, com realização anual de ecocardiograma.

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

Com o uso da amantadina, os efeitos adversos mais frequentes 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 ocorre 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, náusea, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente (aquém de 1%) podem ocorrer hipertensão, palpitação, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, *rash*, fotossensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, noctúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coreia, discinesias e visão borrada. A inibição da MAO tem um potencial de alterar o metabolismo da serotonina e induzir ao aparecimento de uma “síndrome

serotoninérgica”, sendo recomendado que seja evitada a associação de selegilina com inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos.

Com a rasagilina, também um inibidor da MAO-B, a associação com fluoxetina e fluvoxamina é uma contraindicação de bula. A associação com demais inibidores de receptação da serotonina, embora dita como segura, requer que seja sempre monitorada clinicamente com atenção. Efeitos adversos comuns com a rasagilina são a dor de cabeça, síndrome semelhante a quadro gripal, mal estar, dor cervical, dispepsia, boca seca, artralgias e conjuntivite. Pode haver exacerbação das discinesias. Outros efeitos adversos descritos são dor abdominal, hipotensão postural, constipação intestinal, erupção cutânea, vômitos, alteração do sono e perda de peso.

Com tolcapona, os efeitos adversos mais comuns são discinesia, alucinações, confusão, náusea e hipotensão ortostática. Esses efeitos podem ser reduzidos com a diminuição da dose de levodopa; diarreia ocorre em cerca de 5% dos casos e é frequentemente irresponsiva a antidiarreicos; elevação das enzimas hepáticas ocorre raramente, mas pela potencial gravidade recomenda-se a monitorização da função hepática a cada 2 semanas durante os primeiros 6 meses de uso; coloração alaranjada da urina pode ocorrer. O perfil de efeitos adversos da entacapona é semelhante ao da tolcapona, com a principal diferença de que a entacapona não está associada à hepatotoxicidade.

Com a clozapina, os efeitos adversos mais comuns são taquicardia, hipotensão postural, constipação intestinal, hipertermia, cefaleia, tonturas, astenia, sonolência, sialorreia, boca seca, sudorese, náusea, vômitos, visão turva e aumento de peso. É contraindicada nos casos de leucopenia (contagem de leucócitos inferior a 3.500 células/mm³). São necessários controles periódicos de hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal, após). Também podem ocorrer alteração no eletrocardiograma, hipertensão, dor no peito, agitação, inquietação, desconforto abdominal, azia, ressecamento de mucosas, tremores, desmaios, confusão e delírio. Os efeitos adversos raros incluem convulsões, discinesia tardia, acatisia, síndrome neuroléptica maligna, hepatite, icterícia colestática, pancreatite aguda, impotência sexual, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia) e rigidez muscular.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os seguintes procedimentos neurocirúrgicos e suas OPME compatíveis encontram-se na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

04.03.08.002-9 - Implante de gerador de pulsos p/ estimulação cerebral (inclui conector)

07.02.01.015-4 - Gerador p/ estimulação cerebral

07.02.01.010-3 - Conjunto de eletrodo e extensão p/ estimulação cerebral

04.03.08.001-0 - Implante de eletrodo para estimulação cerebral

9. CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes com DP que não obtiveram um controle adequado das complicações motoras (flutuações ou discinesias) devem ser encaminhados para centros de referência com vistas a uma reavaliação terapêutica e possibilidade de intervenção cirúrgica (implante de estimulador cerebral profundo).

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. 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 clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
13. Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limousin P, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S197-218.
14. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):522-9.
15. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1154-61.
16. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S171-96.
17. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(11):1695-705.

18. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.
19. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S305-27.
20. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord*. 2000;15(1):136-9.
21. Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. *Neurology*. 2006;66(12):1799-800.
22. 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.
23. 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.
24. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1993;328(3):176-83.
25. 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.
26. 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.
27. Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: A review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res*. 2013;74:78-86.
28. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937-43.
29. 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.
30. Hauser RA, Ablner V, Eyal E, Eliaz RE. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int J Neurosci*. 2016;126(10):942-6.
31. Hauser RA, Eliaz R, Eyal E, Ablner V, Schilling T. Symptomatic efficacy of rasagiline in early PD: a metaanalysis [abstract]. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:e91.
32. 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(1):11-7.
33. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(4 Suppl 1):S79-86.
34. 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.
35. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology*. 1996;47(6 Suppl 3):S184-95.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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(20):1484-91.
40. 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.
41. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessel 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.
42. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008;71(7):474-80.
43. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(6 Suppl 6):S18-22; discussion S44-8.
44. 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(3):573-9.
45. 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.
46. 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(5):1012-9.
47. 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(2):393-9. Erratum in *Neurology* 1997;49(5):1484.
48. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group. *Arch Neurol.* 1998;55(9):1211-6.
49. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord.* 2007;22(16):2398-404.
50. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1721-8.
51. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(4):272-6.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. 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. Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*. 1998;50(5 Suppl 5):S39-45.
58. Tarsy D. Management nonmotor symptoms in Parkinson disease [Internet]. UpToDate; 2017. [acesso em 07/02/2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease>
59. Thorlund K, Wu P, Druyts E, Eapen S, Mills EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:767-76.
60. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007;68(16):1262-7.
61. LeWitt PA, Boroojerdi B, Surmann E, Poewe W. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(7):1069-81.
62. Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2014;261(10):1887-93.
63. 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.
64. Kurth M, Adler C, Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P. 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(1):81-7.
65. Ruottinen H, 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.
66. Kuoppamäki M, Vahteristo M, Ellmén J, Kieburtz K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(4):239-47.
67. 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(2):82-5.
68. Rascol O, Brooks DJ, Melamed 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.
69. Cai JP, Chen WJ, Lin Y, Cai B, Wang N. Safety and efficacy of rasagiline in addition to levodopa for the treatment of idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Neurol*. 2015;73(1-2):5-12.
70. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-18.

71. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103(6):956-67.
72. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2016;11:777-86.
73. Arnaout M, Negida A, El Ashal G, Fouda S, Ghanem E, El Ghonemy S. Meta-analysis comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease [abstract]. *Int J Surg.* 2015;23 Suppl 1:S78.
74. Tagliati M, Pecoraro V, Rengo G, Motto C, Moja L, Pagano G. Globus pallidus vs subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease: A meta-analysis [abstract]. *Neurol.* 2014;10 Suppl:P7.057.
75. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-86.
76. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2014;261(11):2051-60.
77. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
78. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):67-81.
79. Ives N, Patel S, Stowe R, Williams A, Rick C, Wheatley K. Meta-analysis of DBS surgery in patients with advanced Parkinson's disease [abstract]. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 2:S127.
80. Kleiner-Fisman G1, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
81. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2240-9.
82. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H. 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.
83. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(1):63-73.
84. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(8):938-42.
85. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55(6):789-94.
86. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):438-45.
87. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord.* 2002;17(5):1031-5.

88. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord.* 2000;15(2):301-4.
89. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord.* 2000;15(6):1230-7.
90. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):364-9.
91. Shiah IS, Lin CL, Mao WC, Luu SU. Ziprasidone in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Eur Psychiatry.* 2006;21(8):578-9.
92. López-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J. Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(3):421-2.
93. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(12):2078-81.
94. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard FR, Remick R, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology.* 1990;40(5):832-4.
95. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet.* 1999;353(9169):2041-2.
96. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63.
97. Ondo WG, Tintner R, Young KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(8):958-63.
98. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007;22(3):313-8.
99. 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.
100. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K; van Hilten, Wheatley K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166.
101. 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

Amantadina, Biperideno, Bromocriptina, Clozapina, Entacapona, Levodopa/carbidopa, Levodopa/benserazida, Pramipexol, Rasagilina, Selegilina, Triexifenidil e Tolcapona.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, bromocriptina, pramipexol, amantadina, biperideno, triexifenidil, selegilina, tolcapona, entacapona, clozapina e rasagilina**, 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 os seguintes benefícios:

- 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 desses medicamentos:

- Os riscos na gravidez ainda não estão bem estabelecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;
- São contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou a componentes da formulação;
- **Efeitos adversos da levodopa/carbidopa e levodopa/benserazida:** aumento dos movimentos do corpo não usuais, dificuldade para evacuar, perda de peso, dor no peito, falta de ar, pesadelos, esquecimentos, náusea, vômitos, diarreia, reações alérgicas de pele e vermelhidão da face;
- **Efeitos adversos da bromocriptina:** náusea, 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 do 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 nos braços e pernas e perda de controle para urinar;
- **Efeitos adversos da amantadina:** náusea, 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 do sangue, febre, inchaço nos tornozelos, problemas no coração, tontura ao levantar. Efeitos adversos mais raros incluem euforia, diminuição do apetite sexual, vômitos e cansaço;
- **Efeitos adversos do biperideno e 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, náusea, vômitos. Reações menos frequentes ou raras incluem dor de cabeça, perda de memória, nervosismo, cansaço, tontura 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, tontura 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, náusea, 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, náusea, 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);
- **Efeitos adversos da clozapina:** aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náusea, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia);
- **Efeitos adversos da rasagilina:** diminuição do apetite, diminuição do peso, dor abdominal, constipação, náusea e vômitos, boca seca, dor nas juntas, quedas, alergias na pele cutâneo, alucinação e movimentos anormais.
- O risco de 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.

Da mesma forma, estou ciente de que este medicamento pode ser utilizado somente 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. () Sim () Não

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

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| () levodopa/carbidopa | () levodopa/benserazida |
| () bromocriptina | () selegilina |
| () pramipexol | () tolcapona |
| () amantadina | () entacapona |
| () triexifenidil | () clozapina |
| () biperideno | () rasagilina |

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: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1) BUSCAS ANTERIORES

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da doença de Parkinson, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo. Foram analisados todos os estudos disponíveis e foram 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, foram utilizadas as seguintes combinações de termos MESH: “*treatment*” AND “*Parkinson’s disease*” e “*drug therapy*” AND “*Parkinson’s disease*”. Na base Cochrane, a busca foi realizada com os termos “*levodopa*”, “*dopamine agonist*”, “*pramipexole*”, “*bromocriptine*”, “*cabergoline*”, “*catechol-O-methyltransferase inhibitors*”, “*amantadine*”, “*selegiline*” e “*anticholinergics*”.

2) BUSCA ATUAL

Em 19/04/2016, foi realizada uma atualização da busca. Na base MEDLINE/PubMed, foi utilizada a estratégia “(*“Parkinson Disease”*[Mesh]) AND *“Drug Therapy”*[Mesh] Filters: *Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, From 2009/08/01, Humans, English, Portuguese, Spanish*”, localizando-se 112 estudos, dos quais 20 foram selecionados para leitura na íntegra.

Na base EMBASE, foi utilizada a estratégia “*parkinson disease/mj AND drug therapy/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-8-2009]/sd*”, sendo localizadas 313 referências; dessas, foram selecionadas 19 para leitura na íntegra.

Na base Cochrane, com a estratégia *"Parkinson's disease" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2010 to 2016 in Cochrane Reviews*, obtiveram-se 32 resultados, e duas revisões foram selecionadas.

Foi ainda consultado um capítulo sobre o tema da base UpToDate® versão 19.3.

Foram excluídos estudos que avaliaram intervenções indisponíveis no Brasil, estudos de delineamento aberto, estudos com desfechos não clínicos, estudos sobre tratamento de distúrbios não motores, bem como estudos cujos resultados foram inconclusivos ou insuficientes para modificar a conduta.

A fim de contemplar o uso de implante de estimulador cerebral profundo, foram realizadas as seguintes buscas:

- PubMed/MEDLINE: ("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "Deep Brain Stimulation"[Mesh]. Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews. Data da busca: 18/11/16. Resultado: 72 artigos. Foram selecionados 6 artigos para inclusão no PCDT.

- EMBASE: 'parkinson disease'/exp AND 'brain depth stimulation'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim). Data da busca: 18/11/16. Resultado: 117 artigos. Foram selecionados 7 artigos para inclusão no PCDT, sendo que 2 já constavam na seleção feita no PubMed.

Foram excluídos artigos cuja avaliação de *deep brain stimulation* (DBS) foi feita para desfechos outros que sintomas motores clássicos de parkinsonismo. Assim, foram descartados estudos cujo objetivo foi avaliar sintomas não motores ou sintomas motores que não fazem parte da indicação cirúrgica. Foram descartados casos de parkinsonismo atípicos e estudos exploratórios de outros alvos cirúrgicos que não o núcleo subtalâmico (STN) ou o globo pálido interno (GPi). Também foram acrescentadas outras referências de conhecimento dos autores para compor este PCDT.

APÊNDICE 2

Tabela 1 - Medicamentos e efeitos esperados

MEDICAMENTO	CONTROLE SINTOMÁTICO DO PARKINSONISMO	PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS	CONTROLE DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS
Levodopa/carbidopa Levodopa/benserazida	Levodopa com eficácia claramente estabelecida no controle sintomático da DP (26).	Sem evidência.	Levodopa padrão e levodopa de liberação lenta são igualmente eficazes na melhora dos sintomas motores (36, 46).
Bromocriptina	Em monoterapia na fase inicial da DP, é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da doença, mas é menos eficaz que a levodopa(17,47). Não existem evidências suficientes para comparar sua eficácia à de outros agonistas dopaminérgicos. Não há evidência para o uso combinado com levodopa em pacientes na fase inicial da DP estáveis, sem flutuações motoras(48). Eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopaterapia, com flutuações motoras.	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces(48).	Possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras em pacientes com DP em levodopaterapia(48).

Pramipexol	Em monoterapia em pacientes sem tratamento prévio, é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença(23,49). Em pacientes com doença avançada em uso de levodopa, mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras <i>on-off</i> 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 de aparecimento de discinesias ou como medicamento associado a levodopa em pacientes com flutuações motoras, especialmente se associadas a discinesias.	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces(23).	Eficaz no controle das complicações motoras em pacientes com DP avançada. Diminui o período <i>off</i> em 1 a 2 h/dia(39,49). Em pacientes com insuficiência renal, optar por agonistas cujo metabolismo é hepático.
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	É possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto em associação 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.	Sem evidência.	Eficaz na redução das discinesias em curto prazo, mas os dados são inadequados para avaliação desse benefício em longo prazo(44,45). Com 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 <i>on</i> e diminuem o período <i>off</i> (46).
Biperideno/Triexifenidil	Controlam sintomas iniciais em pacientes jovens, especialmente quando o tremor é a manifestação predominante(21).	Sem evidência.	Não devem ser utilizados em idosos ou pacientes com prejuízo cognitivo.
Rasagilina	É eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia na fase inicial.	Sem evidência.	Administradas com levodopa é eficaz no controle das flutuações motoras. Aumentam o período <i>on</i> e diminuem o período <i>off</i> .