



Doença de **Parkinson** Recomendações

Elza Dias-Tosta
Carlos Roberto de Mello Rieder
Vanderci Borges
Ylmar Correa Neto
e colaboradores



Doença de Parkinson

Recomendações

Elza Dias-Tosta
Carlos Roberto de Mello Rieder
Vanderci Borges
Ylmar Correa Neto
e colaboradores

São Paulo • 2010
1ª Edição

OMNIFARMA
EDITORA & EVENTOS

PARTICIPANTES

AILTON DE SOUZA MELO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor de Neurologia. Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

ALEXANDRE ALUÍZIO COSTA MACHADO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ANA LÚCIA ZUMA DE ROSSO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista Responsável pelo Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia Prof. Sergio Novis, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ANDRÉ CARVALHO FELÍCIO

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Médico Neurologista pela Universidade Federal de São Paulo. Doutorado em Curso pelo Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo.

ANTONIO LÚCIO TEIXEIRA JR.

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Médico Neurologista e Psiquiatra. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

ARLETE HILBIG

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Doutora em Medicina, Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

CARLOS FREDERICO LEITE DE SOUZA LIMA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Mestre em Neurologia dos Distúrbios do Movimento pela Escola Paulista de Medicina. Coordenador do NUPEDIM - Núcleo Pernambucano de Distúrbio do Movimento, Serviço de Neurologia Clínica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - PE.

CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia. Professor de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenador do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. Pesquisador do CNPq.

CLÉCIO DE OLIVEIRA GODEIRO JR.

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Pós-Graduando do Setor de Transtornos do Movimento da Universidade Federal de São Paulo. Professor Auxiliar da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

DÉBORA PALMA MAIA

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista pela Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

DELSON JOSÉ DA SILVA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista e Coordenador do Núcleo de Neurociências da Universidade Federal de Goiás.

DENISE HACK NICARETTA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora e Mestre em Medicina pela Universidade Federal Fluminense. Responsável pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento da 24ª e 25ª Enfermarias da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço do Prof. Sérgio Novis.

EGBERTO REIS BARBOSA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ELIZABETH M.A. BARASNEVICIUS QUAGLIATO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professora Doutora. Colaboradora do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

ELZA DIAS-TOSTA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. PhD pela Universidade de Londres. Presidente da Academia Brasileira de Neurologia.

FLÁVIO AUGUSTO SEKEFF SALLEM

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro da Movement Disorders Society.

FRANCISCO EDUARDO COSTA CARDOSO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Titular de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais.

GERALDO NUNES VIEIRA RIZZO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Especialista em Neurologia, Neurofisiologia e Medicina do Sono. Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Moinhos de Vento. SONOLAB - Laboratório de Sono, Porto Alegre.

GUILHERME GUSTAVO RICCIOPPO RODRIGUES

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Mestre em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Médico Assistente do Setor de Neurologia Cognitiva e Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto de Neurologia. Chefe do Serviço de Neurologia e do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

HENRIQUE BALLALAI FERRAZ

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Livre-Docente da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo. Chefe do Setor de Transtornos do Movimento da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo.

JOÃO CARLOS PAPTERRA LIMONGI

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Neurologista do Grupo de Distúrbios do Movimento do Departamento de Neurologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

JOÃO SANTOS PEREIRA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Associado da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Member of The Movement Disorder Society.

JOSÉ MARCELO FERREIRA BEZERRA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

LUIZ AUGUSTO FRANCO DE ANDRADE

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Livre-Docente de Neurologia e Pesquisador do Instituto do Cérebro (Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa), Hospital Israelita Albert Einstein.

MÁRCIO DA CUNHA ANDRADE

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Mestre em Neurologia pela Universidade Federal de Pernambuco. Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Universidade Federal de Pernambuco.

MARCUS VINICIUS DELLA COLETTA

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista pela Universidade Federal do Paraná. Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Universidade Federal do Amazonas. Mestre em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná.

MARIA SHEILA GUIMARÃES ROCHA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo. Chefe da Neurologia do Hospital Santa Marcelina.

MARIANA SPITZ

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo. Professora de Neurologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

MÔNICA SANTORO HADDAD

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Médica Assistente do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

NASSER ALLAM

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador do Serviço de Parkinson e Transtornos do Movimento do Hospital de Base do Distrito Federal e Pesquisador Adjunto do Laboratório de Neurociências e Comportamento da Universidade de Brasília.

ORLANDO GRAZIANI POVOAS BARSOTTINI

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Afiliado-Doutor. Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Coordenador dos Setores de Neurologia Geral e Ataxias da Disciplina de Neurologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

PAULO CARAMELLI

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

RENATO PUPPI MUNHOZ

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Médico Neurologista. Mestre em Medicina Interna Universidade Federal do Paraná. Chefe do Serviço de Neurologia, Pontifícia Universidade Católica do Paraná e da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo.

RICARDO NITRINI

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Neurologista. Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenador do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ROBERTA ARB SABA RODRIGUES PINTO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Mestre em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo. Médica Assistente do Hospital do Servidor Público Estadual.

ROBERTO CÉSAR PEREIRA DO PRADO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal de Sergipe.

SARAH TEIXEIRA CAMARGOS

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Doutora pela Universidade Federal de Minas Gerais e National Institutes of Health. Professora Adjunta da Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.

SÔNIA MARIA CÉSAR DE AZEVEDO S.M.M. GOMES

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Médica Assistente Doutora da Universidade Federal de São Paulo. Coordenadora do Ambulatório de Distúrbios dos Movimentos do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

VANDERCI BORGES

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professora Afiliada da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo. Médica Neurologista do Setor de Transtornos do Movimento da Universidade Federal de São Paulo.

VITOR TUMAS

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Setor de Distúrbios do Movimento e Neurologia Comportamental. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Campus Universitário Monte Alegre.

WAGNER DE GÓES HORTA

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Médico Neurologista. Coordenador do Ambulatório de Transtornos dos Movimentos do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

YLMAR CORRÊA NETO

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Professor Adjunto Doutor da Universidade Federal de Santa Catarina. Coordenador do Ambulatório de Distúrbios dos Movimentos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Doença de Parkinson – Recomendações

Copyright© 2010, Academia Brasileira de Neurologia - Produzido por Omnifarma Editora Ltda.
Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer sistema,
sem prévio consentimento de Omnifarma Editora Ltda.
Todos os direitos reservados para Academia Brasileira de Neurologia.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP) (CÂMARA BRASILEIRA DO LIVRO, SP, BRASIL)

Doença de Parkinson : recomendações /
Elza Dias Tosta da Silva...[et al.]. -- 1. ed. --
São Paulo : Omnifarma, 2010.

Outros autores: Carlos Roberto de Mello Rieder, Vanderci Borges,
Ylmar Correa Neto e colaboradores.

Bibliografia.
ISBN 978-85-62477-05-8

1. Mal de Parkinson 2. Mal de Parkinson - Diagnóstico 3. Mal de
Parkinson - Tratamento. I. Silva, Elza Dias Tosta da. II. Rieder, Carlos
Roberto de Mello. III. Borges, Vanderci. IV. Correa Neto, Ylmar.

10-08817

CDD-616.833
NLM-WL 359

Índices para catálogo sistemático

1. Doença de Parkinson : Medicina

616.833

Impresso no Brasil 2010



SUMÁRIO

Editorial	11
<i>Elza Dias-Tosta</i>	
Recomendações para o tratamento da doença de Parkinson.....	13
<i>Carlos Roberto de Mello Rieder, Vanderci Borges, Ylmar Corrêa Neto, Elza Dias-Tosta</i>	
Recomendações para o tratamento da fase inicial da doença de Parkinson	19
<i>Coordenação: Vanderci Borges e Luiz Augusto Franco de Andrade Composição: Ana Lucia Zuma de Rosso, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto, Alexandre Aluizio Costa Machado, Carlos Frederico Leite de Souza Lima</i>	
Tratamento da fase avançada da doença de Parkinson com estratégias terapêuticas para flutuações motoras e discinesias	43
<i>Coordenação: Henrique Ballalai Ferraz e Egberto Reis Barbosa Composição: Orlando Graziani Povoas Barsottini, Denise Hack Nicaretta, Débora Palma Maia, Flávio Augusto Sekeff Sallem</i>	
Tratamento das complicações neuropsiquiátricas	59
<i>Coordenação: Francisco Cardoso e Ylmar Corrêa Neto Composição: João Santos Pereira, Roberto César Pereira do Prado, Guilherme Gustavo Riccioppo Rodrigues, Antonio Lúcio Teixeira Jr.</i>	
Tratamento da demência na doença de Parkinson.....	75
<i>Coordenação: Vítor Tumas, Mônica Santoro Haddad Composição: Ricardo Nitrini, Paulo Caramelli, Marcus Vinicius Della Coletta, Maria Sheila Guimarães Rocha</i>	
Tratamento dos distúrbios do sono da doença de Parkinson	85
<i>Coordenadores: Geraldo Nunes Vieira Rizzo e Hélio Afonso Ghizoni Teive Composição: Renato Puppi Munhoz, Nasser Allam, Wagner de Góes Horta, Sarah Teixeira Camargos</i>	
Tratamento das disautonomias na doença de Parkinson	99
<i>Coordenadores: Elizabeth M.A. Barasnevicius Quagliato e Ailton de Souza Melo Composição: André Carvalho Felício, Arlete Hilbig, João Carlos Papaterra Limongi, Mariana Spitz</i>	
Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson.....	127
<i>Coordenação: Carlos Roberto de Mello Rieder e Delson José da Silva Composição: Márcio da Cunha Andrade, Sônia Maria César de Azevedo S.M.M. Gomes, Clécio de Oliveira Godeiro Jr., José Marcelo Ferreira Bezerra</i>	

ERRATA

Na página 35, atualizamos o tópico como segue abaixo:

Como tratar um paciente com DP com idade inferior aos 65 anos?

Recomendações: Nos casos em que os pacientes apresentam boa qualidade de vida e sem impacto funcional, pode ser utilizado: anticolinérgico (nível B) especialmente quando o tremor é o sintoma principal, amantadina (nível C), agonistas dopaminérgicos (Nível A), selegilina (nível B) ou rasagilina (não existe no Brasil) como monoterapia. A associação com a levodopa deve ser considerada nos casos de resultados que não atinjam a expectativa do paciente. Devemos ressaltar que a levodopa deve ser utilizada nas menores doses úteis. Quando há importante impacto funcional, emocional, profissional (com risco de perda de emprego) e na qualidade de vida, devemos iniciar o tratamento com agonista dopaminérgico ou levodopa.

Se é verdade que a medicina hoje é uma ciência exata baseada em evidências, não é menos verdade que o tratamento, como é conhecido desde tempos imemoriais, seja uma arte e é por isso que todos os dias continuamos a falar da arte da medicina. É uma arte porque não se pode menosprezar a experiência pessoal e mais ainda a individualização do tratamento, segundo as características pessoais, genéticas e socioeconômicas do paciente. Cada indivíduo expõe seu sofrimento de modo próprio e é neste ponto que a atenção do médico deve estar focalizada, para, apropriadamente, fazer da medicina uma arte baseada em evidências.

É com este espírito que a ABN se preocupa em colocar esta publicação à disposição dos neurologistas, com as mais recentes propostas terapêuticas da doença de Parkinson. Para chegar a este grau de excelência foram reunidos 43 especialistas de todo o Brasil, que discutiram livremente e, sem qualquer interferência externa, propuseram estas RECOMENDAÇÕES. Estão aqui reunidas as experiências pessoais e os conhecimentos da literatura médica sobre todos os sintomas motores e não-motores da DOENÇA DE PARKINSON. É uma leitura prática e de fácil assimilação, que permitirá consultas rápidas, dirimindo dúvidas que certamente ocorrem aos médicos durante sua vida profissional.

Ressaltamos e agradecemos a dedicação dos colegas Carlos Roberto Rieder, Vanderci Borges e Ylmar Correa, que assumiram para si a coordenação e execução desta publicação e permitiram que hoje estejamos colocando à disposição de todos esta obra que certamente valoriza a literatura médica neste campo do conhecimento.

Elza Dias-Tosta

Presidente da Academia Brasileira de Neurologia



Recomendações para o tratamento da doença de Parkinson

Carlos Roberto de Mello Rieder, Vanderci Borges,
Ylmar Corrêa Neto, Elza Dias-Tosta

Recomendações para o tratamento da doença de Parkinson

Carlos Roberto de Mello Rieder

Vanderci Borges

Ylmar Corrêa Neto

Elza Dias-Tosta

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson, descrita por James Parkinson em 1817, é uma doença neurodegenerativa caracterizada por sintomas motores (rigidez, bradicinesia, tremor de repouso e instabilidade postural) e não-motores (distúrbios neuropsiquiátricos, do sono, autonômicos e sensitivos).

O controle dos sintomas da doença de Parkinson se faz através do tratamento farmacológico, não-farmacológico e cirúrgico.

A Academia Brasileira de Neurologia identificou a necessidade de difundir conhecimentos sobre o tratamento da doença de Parkinson, adaptando a melhor evidência nacional e internacional à realidade brasileira.

Para tanto convocou um grupo de 43 médicos especialistas do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia, oriundos de vários centros brasileiros, todos diretamente envolvidos no atendimento de pacientes com doença de Parkinson.

OBJETIVO

Estabelecer recomendações, baseadas em evidências, para auxiliar nas decisões sobre o tratamento da doença de Parkinson no Brasil.

METODOLOGIA

Da seleção de temas e participantes. Foi atribuição exclusiva da diretoria do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia a identificação dos principais problemas no tratamento da doença de Parkinson, bem como a seleção dos participantes da reunião.

Do financiamento e da organização. Com o intuito de contribuir para o financiamento da reunião de Recomendações em doença de Parkinson, a Academia Brasileira de Neurologia entrou em contato com representantes de indústrias farmacêuticas oferecendo oportunidade equânime de patrocí-

nio, ressaltando vedação contratual de interferência na seleção dos temas e dos participantes, bem como, vedação de participação sob qualquer forma da reunião decisória. Apenas uma indústria aceitou fornecer apoio incondicional, recebendo o direito de distribuir uma versão impressa das conclusões do evento.

Uma empresa independente (Omnifarma) foi contratada para organizar a logística do evento e da publicação. Os participantes selecionados foram divididos em 7 grupos, preparando o rascunho das Recomendações, que foram aprovadas por votação (maioria de 75%) de todos os membros, após discussão e eventual modificação, durante os dias 15 e 16 de maio de 2010.

Os participantes só foram informados da identidade do patrocinador após aceitarem a incumbência, não recebendo remuneração para tal, e tendo como obrigação a declaração de potenciais conflitos de interesse.

Da seleção das evidências. Foi realizada uma revisão da literatura e as fontes de pesquisa utilizadas foram MEDLINE e Cochrane Library nos anos de 1989 a 2009.

Os seguintes tópicos foram elaborados como pautas em relação à doença de Parkinson:

- Tratamento da fase inicial.
- Tratamento da fase avançada da doença com estratégias terapêuticas para flutuações motoras e discinesias.
- Tratamento das complicações neuropsiquiátricas (psicose, depressão, ansiedade, síndrome de desregulação dopaminérgica).
- Tratamento da demência.
- Tratamento dos distúrbios do sono associados.
- Tratamento das complicações disautonômicas.
- Indicações cirúrgicas.

A classificação dos estudos (quatro classes) e dos níveis de evidência (quatro níveis) foi baseada nas recomendações da Academia Americana de Neurologia publicadas em 2008 (Tabelas 1 e 2).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário salientar que se buscou revisar o melhor da literatura atual, identificando os estudos com os melhores níveis de evidência disponíveis até o momento. Todavia, este documento não deve servir de diretriz rígida de tratamento da doença de Parkinson em nosso meio, pela impossibilidade de comportar variações individuais biológicas, clínicas, socioculturais e econômicas que se refletem no cuidado dos pacientes. Especialmente

Tabela 1. Classificação dos estudos.

Classe I.	<p>Um ensaio clínico aleatório, controlado da intervenção de interesse com a avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa. Características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.</p> <p>Os seguintes requisitos também são necessários:</p> <ol style="list-style-type: none">Objetivos principais claramente definidos.Alocação oculta claramente definida.Critérios de exclusão/inclusão claramente definidos.Contabilidade adequada para retiradas (pelo menos 80% dos pacientes devem concluir o estudo) e “crossovers” com números suficientemente baixos para ter mínimo potencial de viés.Para não-inferioridade ou ensaios de equivalência alegando comprovar a eficácia de uma ou ambas as drogas, também são necessários os seguintes:* <ol style="list-style-type: none">O tratamento padrão usado no estudo é substancialmente semelhante ao utilizado nos estudos anteriores, que estabelece a eficácia do tratamento padrão (por exemplo, para uma droga, o modo de administração, dose e dosagem de ajustes são semelhantes ao anteriormente indicado para ser eficaz).Os critérios de inclusão e exclusão para seleção dos pacientes e os resultados dos pacientes sobre o tratamento padrão são substancialmente equivalentes dos estudos anteriores, o que institui a eficácia do tratamento padrão.A interpretação dos resultados do estudo baseia-se numa análise de casos observados.
Classe II.	<p>Um estudo clínico aleatório controlado da intervenção de interesse numa população representativa com avaliação de resultado mascarado ou objetivo e que perde um dos critérios a-e acima ou um estudo de coorte prospectivo, correspondido com avaliação do resultado mascarado ou objetivo, numa população representativa que atende os requisitos b–e acima. As características da linha de base pertinentes são apresentadas e substancialmente equivalentes entre os grupos de tratamento ou não há ajustamento estatístico adequado para as diferenças.</p>
Classe III.	<p>Todos os outros ensaios (incluindo bem definidas histórias naturais de controles ou pacientes que servem como seu próprio controle) em uma população representativa, onde o resultado é avaliado de forma independente, ou independentemente derivado por medição de resultados objetivos.</p>
Classe IV.	<p>Estudos que não atendem aos critérios das Classes I, II ou III, incluindo a opinião de consenso ou especialistas.</p>

*Note que números 1 a 3 na Classe I são necessários para a Classe II em ensaios de equivalência. Se qualquer um dos três estiver ausente, a Classe é automaticamente rebaixada para uma Classe III.

quando se tem a tríplice combinação de manifestações pouco frequentes da doença, presença de múltiplas comorbidades e consequente uso de diversas medicações, bem como a existência de reações idiossincráticas às drogas, a possibilidade de responder a uma questão clínica com evidências robustas é

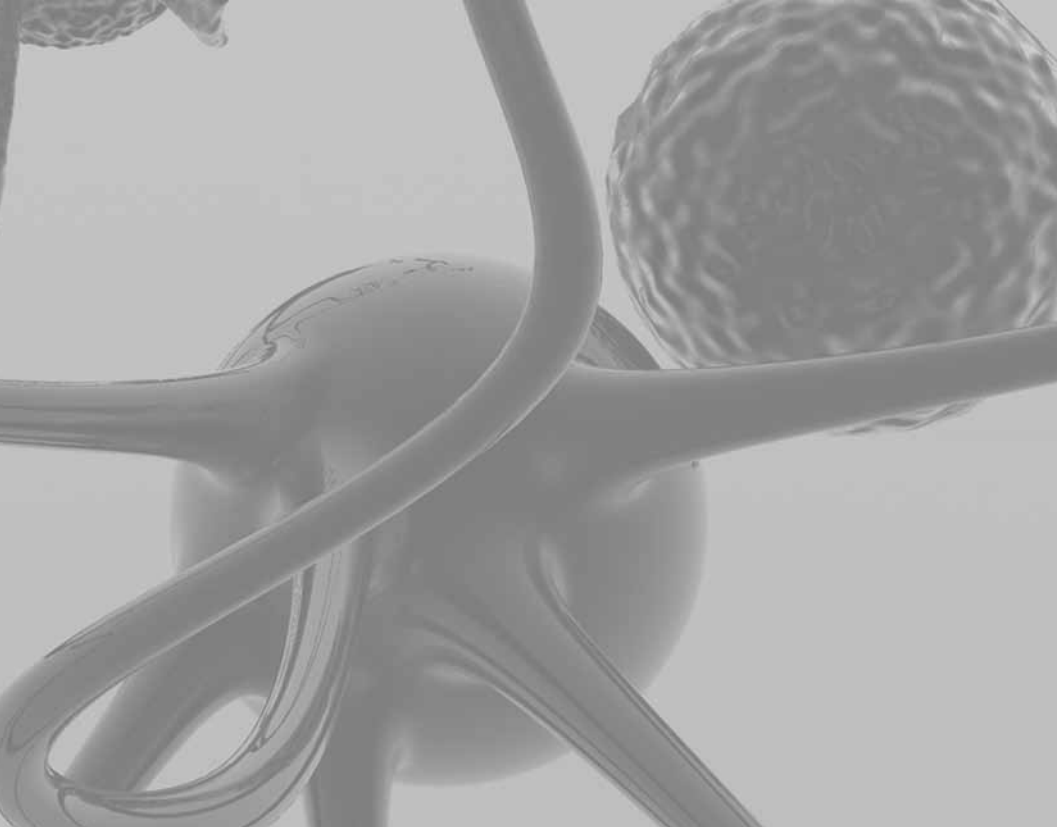
Tabela 2. Níveis de evidência.

- A.** Estabelecido como eficaz, ineficaz ou prejudicial (ou estabelecer como útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação nível A requer pelo menos dois estudos Classes I consistentes)*.
- B.** Provavelmente eficaz, ineficaz, ou prejudicial (e provavelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível B requer pelo menos um estudo Classe I, ou dois estudos Classe II consistentes).
- C.** Possivelmente eficaz, ineficaz ou prejudicial (e possivelmente útil/preditiva ou não útil/preditiva) para uma dada condição na população especificada. (Classificação de nível de C requer pelo menos um estudo de Classe II ou dois estudos Classe III consistentes).
- U.** Dados insuficientes ou conflitantes; tendo em conta os conhecimentos atuais, o tratamento (ensaio, previsão) não é comprovado.

Em casos excepcionais um convincente estudo Classe I pode ser suficiente para a recomendação A se: (1) todos os critérios são preenchidos, (2) a magnitude do efeito é grande (grau relativo de melhor resultado >5 e o limite inferior do intervalo de confiança >2).

pequena. Também dificuldades no desenho ético de pesquisas em seres humanos, especialmente quando necessário o uso de placebo ou a suspensão de tratamento eficaz, mesmo que parcialmente, fazem com que algumas questões clínicas fiquem sem resposta, necessitando de decisão baseada na tradição da prática médica, mesmo que empírica. Neste sentido, a experiência dos participantes no projeto foi fundamental para a elaboração de um documento de recomendações nacionais.

O Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia agradece a todos os médicos especialistas participantes pelo empenho e disponibilidade, e à Roche Farmacêutica pelo apoio incondicional ao projeto de Recomendações em doença de Parkinson.



Recomendações para o tratamento da fase inicial da doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Vanderci Borges e Luiz Augusto Franco de Andrade

COMPOSIÇÃO

Ana Lucia Zuma de Rosso, Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto,
Alexandre Aluizio Costa Machado,
Carlos Frederico Leite de Souza Lima

Recomendações para o tratamento da fase inicial da doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Vanderci Borges

Luiz Augusto Franco de Andrade

COMPOSIÇÃO

Ana Lucia Zuma de Rosso

Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto

Alexandre Aluizio Costa Machado

Carlos Frederico Leite de Souza Lima

INTRODUÇÃO

A levodopa (L-dopa) é a terapia mais eficaz no controle dos sintomas presentes na doença de Parkinson (DP); no entanto, não é desprovida de efeitos adversos, tanto periféricos (náuseas, vômitos e hipotensão) como centrais (psicoses e complicações motoras como as flutuações e as discinesias). São várias as drogas que são utilizadas para o tratamento na fase inicial da DP além da levodopa, entre elas: amantadina, anticolinérgicos, inibidores da MAO-B e agonistas dopaminérgicos. Neste capítulo a utilização dos fármacos na fase inicial da DP foram revisados segundo critérios de evidências científicas^{1,2}.

ANTICOLINÉRGICOS

A terapia anticolinérgica foi o primeiro tratamento amplamente utilizado no Parkinsonismo, e por quase um século permaneceu como a única possibilidade terapêutica para esta patologia. Antigamente, aceitava-se que o efeito dos anticolinérgicos se dava pela sua ação muscarínica periférica, e apenas a partir de 1945 é que foi definida a acetilcolina como sendo um neurotransmissor cerebral³.

Os primeiros ensaios clínicos com a terapia anticolinérgica para a DP foram datados dos anos 40 e tiveram seu auge nos anos 50. Apesar de não se enquadrarem em ensaios de boa qualidade, eles ainda constituem a fonte principal dos dados utilizados nas pesquisas com este tipo de terapia⁴. Com

a introdução da levodopa e a descoberta de efeitos cognitivos indesejados frequentes pelo uso dos anticolinérgicos, o interesse pelo seu uso desde então apresentou um declínio⁵.

O exato mecanismo de ação dos anticolinérgicos ainda é desconhecido, embora se acredite que eles atuem no desequilíbrio entre a dopamina estriatal e a atividade colinérgica. Existem dois tipos de receptores colinérgicos, os muscarínicos e os nicotínicos⁶. Os anticolinérgicos utilizados na DP são específicos para os receptores muscarínicos⁷.

Atualmente, acredita-se que os anticolinérgicos tenham mais efeitos colaterais do que outras drogas antiparkinsonianas, principalmente com respeito a sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos. Também é relatado um melhor efeito terapêutico deste tipo de medicação, predominantemente, nas formas clínicas de tremor. Como consequência do seu efeito antimuscarínico periférico, a terapia anticolinérgica é contraindicada em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, taquicardia, hipertrofia prostática, obstrução gastrointestinal e megacólon⁵. Eles também podem causar borramento visual com dificuldade de acomodação, retenção urinária, náusea, etc. Todos estes efeitos são mais frequentes no idoso ou em pacientes com distúrbios cognitivos associados. Portanto, o uso de anticolinérgicos está contraindicado em pacientes com demência associada.

Outro dado recente sobre o uso de anticolinérgico na DP é retirado de um trabalho de 2003 de Perry et al., que ao examinarem 120 casos de DP e quantificar marcadores histológicos para a doença de Alzheimer, de acordo com o tipo e a exposição a anticolinérgicos, concluíram que havia uma relação direta entre maior densidade de placas amiloides nos casos tratados com anticolinérgicos comparados com os não tratados e com os que tiveram uso por curto período⁸.

Os anticolinérgicos são eficazes no tratamento na fase inicial da DP? Apenas 9 ensaios clínicos utilizaram um desenho duplo-cego e randomizado e incluíam 221 pacientes (Classe II)⁹⁻¹⁷. Porém, a heterogeneidade dos dados destes estudos torna impossível a aplicação de métodos estatísticos para se fazer uma análise combinada. Também tinham uma amostra pequena. Mas, apesar destes aspectos, a análise destes dados é suficiente para provar que o efeito antiparkinsoniano dos agentes anticolinérgicos é melhor do que o efeito placebo; porém, esses dados são relacionados ao uso por curta duração. Todos os 9 estudos, exceto um, evidenciaram uma melhora significativa em comparação ao grupo placebo. A ocorrência de sintomas adversos neuropsiquiátricos e cognitivos foi relatada em seis estudos (35 pacientes).

O motivo mais frequente para a retirada da medicação durante os estudos foi a intolerância aos anticolinérgicos.

Conclusões: Tanto em monoterapia quanto associado a outros antiparkinsonianos, os anticolinérgicos foram mais eficazes que o placebo na melhora da função motora. Porém, o uso clínico destas medicações pode ser limitado pelos efeitos adversos (Nível B).

Recomendações: Medicações anticolinérgicas podem ser utilizadas no tratamento sintomático da DP, tanto em monoterapia quanto seu uso de forma combinada, mas não devem ser a droga de primeira escolha, pelo seu alto índice de efeitos colaterais indesejados e pela sua ação mais limitada ao tremor (Nível B).

AMANTADINA

Inicialmente usada como medicação antiviral para tratamento de influenza, a amantadina melhorava os sintomas parkinsonianos dos pacientes que eram submetidos a este tratamento. Portanto, ela tem sido usada para tratamento dos sintomas parkinsonianos desde sua descrição inicial em 1969 por Schwab et al.¹⁸. Com o passar dos anos, e a descoberta de novos tratamentos, incluindo os agonistas dopaminérgicos, o seu uso terapêutico na DP foi ficando mais limitado, devido ao seu modesto efeito e curta duração¹⁹.

É aceito que a amantadina tem um benefício transitório quando utilizada na DP. Por definição, esse “benefício transitório” teria uma duração de 6 a 12 meses. Este fenômeno está relacionado à taquifilaxia, que seria um rápido aparecimento de perda de resposta de um medicamento após administração repetitiva. Numa revisão sistemática realizada sobre este tema em 1999, num total de 1.093 pacientes tratados, ficou concluído que não há dados consistentes de que realmente exista este benefício transitório em pacientes tratados com a amantadina²⁰.

Embora o seu mecanismo preciso de ação seja incerto, este medicamento apresenta uma função de antagonista não competitivo do receptor NMDA²¹ e também aumenta a liberação de dopamina e retarda sua recaptação na fenda sináptica^{22,23}.

A amantadina é eficaz no tratamento da fase inicial da DP? Seis trabalhos compararam amantadina, tanto como monoterapia ou como terapia adjuvante, com placebo, num total de 215 pacientes. Os seis trabalhos eram duplos-cegos, randomizados, porém com limitado número de pacientes (estudo Classe III). Um total de 215 pacientes recebeu amantadina ou

placebo num período de 6 a 64 semanas. Todos os trabalhos afirmam um possível efeito da amantadina na DP. Porém, algumas ressalvas são impostas. O número insuficiente de pacientes limita a significância estatística dos resultados; nenhum dos trabalhos fornece detalhes do método de randomização e, por último, não houve critérios para diferenciar DP de outras síndromes parkinsonianas²⁴⁻²⁹.

Conclusão: Existem poucos estudos que comprovam a eficácia e segurança do uso da amantadina na fase inicial da DP. Isto pode ser explicado, pois a maioria dos estudos foi realizada na década de 70, quando a pesquisa clínica não exigia critérios mais rigorosos como os que são feitos atualmente. Existe evidência Nível C de eficácia do uso da amantadina na fase inicial da DP.

Recomendação: A amantadina pode ser usada como monoterapia para tratamento da fase inicial da DP, porém não é a droga de primeira escolha, pelo seu efeito limitado e de curta duração.

INIBIDORES DA MONOAMINA-OXIDASE B (MAO-B)

Selegilina. A selegilina, também conhecida como L-Deprenil, causa inibição irreversível da enzima MAO-B, enzima responsável pelo metabolismo da dopamina, aumentando, portanto, a neurotransmissão dopaminérgica. A dopamina cerebral depois de liberada na sinapse é recaptada pelo neurônio pré-sináptico. Dentro do neurônio e das células da glia a MAO-B degrada a dopamina. Embora a MAO-B pareça atuar especificamente sobre a dopamina, em doses altas pode induzir a inibição da MAO-A. Esta especificidade da MAO-B permite que a utilização da selegilina não esteja associada ao efeito hipertensivo e taquicárdico (“*cheese effect*”) que costuma ser observado com a utilização dos inibidores não seletivos da MAO. Este aumento da disponibilidade da dopamina dentro das células seria um dos possíveis mecanismos de ação da droga³⁰. Outro mecanismo plausível para a ação da selegilina seria a sua metabolização em derivados anfetamínicos que podem ter alguma atividade antiparkinsoniana decorrente do efeito estimulante sobre o SNC.

Os efeitos adversos (>1%) incluem fraqueza, náuseas, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente (<1%) pode ocorrer hipertensão, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, *rash*, fotosensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, nictúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coreia, discinesias, borramento da visão³¹.

Rasagilina. O mesilato de rasagilina é um inibidor seletivo e irreversível da enzima MAO-B e sua ação se faz por um aumento dos níveis de dopamina extracelular no estriado, uma vez que a MAO-B é uma das enzimas que degradam a dopamina³². A sua ação também se faz por um dos metabólitos, que é o 1- aminoindano, mas que não é inibidor da MAO-B. Tem sido proposta uma ação neuroprotetora³³ cujo mecanismo seria independente da inibição da MAO-B. A rasagilina é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal e metabolizada pelo fígado. Seu metabólito principal é o aminoindano, que apresenta potencial antiparkinsoniano³⁴. Não é metabolizada em anfetamina. A rasagilina não sofre alteração com a ingestão conjunta de alimento, portanto pode ser administrada junto ou não à refeição. Cerca de 60% é eliminada pela urina e 21% pelas fezes.

Os efeitos colaterais mais comuns são: ansiedade, insônia, hipotensão postural, tontura, dor abdominal, cefaleia, náuseas.

Não deve ser utilizada em menores de 18 anos, e não existem estudos clínicos em gestantes. No puerpério pode inibir a lactação. Pode ser utilizada em pacientes idosos sem ajuste da dose. Não existe restrição ao uso da tiramina. Deve ser administrada com cuidado em pacientes que apresentam insuficiência hepática leve e não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência grave, sendo necessária a monitorização das enzimas hepáticas.

Não deve ser associada com outros inibidores da MAO, fluoxetina e fluvoxamina. O uso concomitante com drogas simpatomiméticas pode causar efeitos colaterais mais sérios.

A rasagilina não se encontra disponível no Brasil.

Os inibidores da MAO-B são eficazes no tratamento da fase inicial da DP? No estudo DATATOP³⁵ foram incluídos 800 pacientes na fase inicial da DP. O objetivo principal foi estudar a ação do tocoferol e da selegilina em retardar o início da deterioração motora e a necessidade do uso da levodopa em pacientes não tratados em estágio I ou II de HY. Foi demonstrado através de uma análise interina que a utilização da selegilina reduzia o risco do uso da levodopa em cerca de 50%, o que poderia significar uma redução do ritmo de progressão da doença. O mesmo não foi observado com o tocoferol (Classe I). Uma extensão deste estudo por 14±6 meses teve início (Classe II). Nos pacientes que não tinham atingido o objetivo principal, a droga experimental foi retirada e a selegilina 10 mg poderia ser iniciada se o paciente apresentasse deterioração motora. Os resultados mostraram que o benefício de se retardar o início da levodopa se mantinha por nove meses no grupo selegilina e uma melhora nos escores da UPDRS também foi ob-

servada nestes pacientes comparados ao placebo, embora sem significância. A retirada da selegilina por dois meses piorou os escores motores, o que aponta para um efeito sintomático³⁶.

O aspecto de segurança foi analisado e a conclusão foi de que não havia evidência do aumento da mortalidade em pacientes que utilizavam selegilina como monoterapia ou em combinação com levodopa³⁷ (Classe II).

Um trabalho semelhante ao DATATOP³⁸, em que foi comparada a selegilina ao placebo, 157 pacientes foram incluídos. A duração foi de 12 meses com a retirada das drogas experimentais por dois meses antes do início da levodopa (Classe II). Houve um retardo de quatro meses do início da levodopa nos pacientes com selegilina. Um efeito sintomático foi observado em três semanas e três meses. Com a retirada das drogas houve uma piora clínica em ambos os grupos, embora sem diferença estatística significativa. Houve um declínio motor mais lento medido através da UPDRS nos pacientes que utilizaram selegilina comparados ao placebo ($p < 0,01$).

Uma metanálise utilizando 17 artigos randomizados³⁹ concluiu que a selegilina usada precocemente retarda a necessidade de levodopa e quando usada concomitantemente são necessárias doses mais baixas. Isto ocorre provavelmente devido ao efeito sintomático. Com relação à mortalidade não foi observado aumento. Outros dois estudos (Classe I) mostraram que a selegilina associada à levodopa não demonstrou benefício consistente nos sintomas da DP^{40,41}. Uma revisão sistemática da Cochrane Database⁴² teve como objetivo analisar a evidência de estudos clínicos randomizados e controlados para a eficácia e segurança do uso por longo prazo dos inibidores da MAO-B no início da DP. Foram incluídos dez estudos de 1989 a 2003, sendo nove com selegilina e um com lazabemida. O seguimento médio foi de 5,8 anos. Foi concluído que a selegilina apresenta pequeno efeito sintomático sobre o controle motor medido pela UPDRS. Existe boa evidência de que a selegilina poupa doses de levodopa. Entretanto, alguns estudos mostram que ao final de três anos todos os pacientes estarão recebendo levodopa. O tempo médio de retardo da introdução da levodopa quando se utilizam os inibidores da MAO varia de 4,1 a 8,7 meses.

Revisões realizadas pela MDS⁴³ e pela AAN⁴⁴ sugerem que a selegilina apresenta um efeito modesto no controle sintomático da DP na fase inicial. Com relação à rasagilina, o estudo TEMPO⁴⁵ avaliou a eficácia da rasagilina em monoterapia (Classe I) em duas doses de 1 mg e 2 mg comparando com placebo. Houve melhora do UPDRS em comparação ao placebo e melhora na escala de qualidade de vida, mostrando um efeito nos sintomas da DP como monoterapia. Mais recentemente, no estudo ADAGIO

(Classe I)³³, que incluiu 1.176 pacientes com extensão de 72 semanas, os resultados mostraram que no tratamento precoce com 1 mg de rasagilina a piora clínica foi menor do que no grupo de tratamento tardio.

Conclusões: Existem evidências Nível B de que a selegilina apresenta um efeito sintomático discreto no tratamento da fase inicial da DP como monoterapia. Não existem evidências suficientes (Nível U) da melhora dos sintomas quando associada à levodopa. Com relação à mortalidade não existem evidências de que o uso da selegilina esteja relacionado com maior aumento de mortalidade (Nível U). Existem evidências de que a rasagilina 1 mg apresenta um efeito sintomático como monoterapia (Nível A).

Recomendações: A selegilina pode ser utilizada no tratamento inicial da DP em casos com sintomas leves por apresentar um efeito sintomático leve (Nível B), podendo assim postergar o início da necessidade da levodopa.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Os agonistas dopaminérgicos (AD) são uma boa alternativa para o tratamento da DP. Podem ser classificados em ergolínicos (derivados do ergot) e não-ergolínicos; em nosso meio os mais utilizados são: a bromocriptina (derivada do ergot) e o pramipexol.

Vários estudos foram feitos quanto à indicação e período de introdução dos agonistas dopaminérgicos, se na fase inicial da doença como monoterapia ou em associação com a levodopa e na fase avançada para auxiliar no controle das complicações motoras.

Diferentemente da levodopa, os AD agem diretamente sobre os receptores dopaminérgicos D2 *like* (estimulando receptores pós-sinápticos), além disso, não dependem das enzimas conversoras de dopamina (dopa-decarboxilase).

Dentre os AD que dispomos no Brasil encontram-se a bromocriptina (derivada do ergot), piribedil e o pramipexol (não-ergolínico).

AD não-ergolínicos. Pramipexol. O pramipexol é um agonista dopaminérgico não derivado do ergot, cuja administração é oral⁴⁶. Estudos mostram que *in vivo* e *in vitro* o pramipexol age nos receptores da subfamília D2, com maior afinidade com o subtipo D3⁴⁷. A afinidade pelos receptores não-dopaminérgicos é baixa, porém o mesmo tem algum efeito sobre os receptores alfa-2.

Quanto à farmacocinética, o pramipexol é absorvido rápida e completamente após sua administração oral, com biodisponibilidade maior que 90%. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de 1 a 3 h, e sua

meia-vida é de 10 h. Apenas 10% da droga é metabolizada, sendo eliminada por via renal. Um aspecto interessante é que o pramipexol não se liga significativamente às proteínas plasmáticas, portanto não há interferência da dieta quando da sua administração. Os efeitos colaterais mais comuns são: sonolência excessiva diurna, hipotensão ortostática, vertigem, insônia e alucinações.

Ropinirol. Assim como o pramipexol, o ropinirol é um agonista dopaminérgico não-ergolínico, com alta afinidade pela subfamília D2 de receptores dopaminérgicos (D2, D3 e D4). Os efeitos colaterais são semelhantes aos do pramipexol.

Piribedil. É um agonista dopaminérgico com afinidade para os receptores D2 e D3 e tem ação antagonista alfa-2 adrenérgica⁴⁸. Tem como efeitos colaterais: hipotensão postural, sonolência e distúrbios gastrointestinais.

AD derivados do ergot. Bromocriptina foi o primeiro agonista dopaminérgico usado no tratamento da DP. É um agonista do receptor D2-like e um agonista parcial de D1-like. Assim como os derivados do ergot, a bromocriptina tem efeito antagonista 5-HT₂ e pouco efeito adrenérgico. Este agonista diminui a prolactina plasmática e pode induzir náuseas⁴⁹.

A administração é oral, mas não há absorção completa da droga, e atinge pico plasmático em 70 a 100 minutos^{50,51}. Tem metabolização hepática e meia-vida de 6 a 8 horas. Noventa por cento se liga a proteínas plasmáticas. Sua eliminação é renal e 5% são eliminados na sua forma *in natura*.

Os efeitos adversos mais comuns incluem os gastrointestinais (náuseas e vômitos), cardiovasculares (hipotensão ortostática) e neuropsiquiátricos (psicose, confusão e alucinações). Fibrose pleuropulmonar e/ou peritoneal e edema dos MMII também podem ocorrer com o uso da bromocriptina. Os efeitos gastrointestinais e cardiovasculares podem melhorar com a administração da domperidona^{52,53}. Altas doses e titulação rápida estão associadas a mais eventos adversos⁵⁴.

Os AD não-ergolínicos são eficazes no tratamento da fase inicial da DP? Eles são eficazes como monoterapia? Estudos com pramipexol. Um estudo realizado em 2000 pelo Parkinson's Disease Study Group comparou o uso da levodopa *vs.* pramipexol na fase inicial da DP. Tal estudo era randomizado, controlado com levodopa, com duração de dois anos, prospectivo, e utilizou pramipexol como monoterapia. Cento e cinquenta pacientes receberam levodopa e 150 receberam pramipexol como monoterapia. Foram dez semanas para escalonamento da dose e 21 meses de seguimento. De acordo

com a necessidade clínica dos pacientes, poderia ser administrada levodopa a partir da 11ª semana. Os resultados mostraram que 53% dos pacientes que faziam parte do grupo que usava pramipexol necessitaram de suplementação de levodopa, contra 39% dos pacientes que usavam levodopa. A dose suplementar foi semelhante nos dois grupos (Classe I)⁵⁵.

Na fase inicial da DP o pramipexol pode ser utilizado, como monoterapia, com bons resultados, como mostram dois⁵⁶⁻⁵⁷ estudos realizados na década de 90. Tais estudos são randomizados, pramipexol × placebo, sendo escalonada a dose do agonista. Como resultados, houve melhora da resposta motora e das atividades da vida diária quando pacientes foram submetidos ao UPDRS (Classe I).

Estudos com ropinirol. Existem diversos estudos demonstrando a eficácia do uso do ropinirol em monoterapia na fase inicial da DP. Adler e cols.⁵⁸ estudaram o ropinirol em monoterapia comparado com o placebo (Classe I), em 241 pacientes com DP em fase inicial. Após seis meses, o grupo do ropinirol mostrou melhora no UPDRS III de 24% contra 3% do grupo placebo. O ropinirol foi bem tolerado apesar de maior incidência de náuseas e tontura. Como extensão deste estudo, por mais seis meses Sethi e cols.⁵⁹ avaliaram a porcentagem de pacientes que permaneceram em monoterapia como objetivo primário e a porcentagem de pacientes com resposta insuficiente como objetivo secundário. No grupo de ropinirol, maior número de pacientes não necessitou de levodopa (44% × 22%), menor número apresentou resposta insuficiente (12% × 30%) e a melhora no UPDRS III (motor) foi sustentada. Em revisão recente, Kulisevsky e cols.⁶⁰ incluíram 40 estudos randomizados para avaliar a tolerabilidade e a segurança do ropinirol. As conclusões foram de um perfil de segurança favorável e efeitos adversos mais frequentes que o placebo e semelhantes aos outros agonistas (pramipexol). Nas recomendações da Academia Americana de Neurologia de 2002⁶¹ o ropinirol, assim como o pramipexol, é uma opção quando o paciente necessita de terapia dopaminérgica, mostrando menor incidência de complicações motoras, porém mais efeitos colaterais que a levodopa. Na revisão publicada pela Movement Disorders em 2002⁶², o ropinirol mostrou eficácia como monoterapia sintomática e na redução da incidência de discinesias.

Estudos com piribedil. Um estudo⁶³ randomizado placebo controlado (Classe I) comparou o piribedil ao placebo em doses de 150 a 300 mg/dia e o objetivo principal foi avaliar a alteração da escala UPDRS parte III. O objetivo secundário foi avaliar a porcentagem de pacientes que responde-

ram ao tratamento (melhora de 30% na UPDRS). Levodopa poderia ser associada após a titulação e adaptação se houvesse necessidade. Após sete meses houve melhora significativa no grupo que usou piribedil em relação ao placebo, assim como a proporção de pacientes que se mantinham em monoterapia era maior no grupo piribedil ($p < 0,001$).

Conclusões: Há evidências da eficácia do pramipexol e do ropinirol quanto à melhora dos sintomas motores da DP como monoterapia na fase inicial da doença (Nível A). Há evidências Nível B de que o piribedil é eficaz em monoterapia sintomática inicial na DP.

Recomendações: Tanto o pramipexol como o ropinirol podem ser usados como terapia inicial na DP com o intuito de atenuar o parkinsonismo. Não existem diferenças significativas quanto ao efeito sintomático e tolerabilidade entre o ropinirol e o pramipexol. Até o momento o ropinirol não está disponível no mercado brasileiro.

Existem evidências de que os AD não-ergolínicos retardam o aparecimento de complicações motoras? Estudo recente do Parkinson Study Group CALM-PD, publicado em 2009⁶⁴, avalia o eficácia e complicações motoras após seis anos da administração de pramipexol × levodopa nos pacientes na fase inicial da DP. Esta análise foi feita inicialmente com 301 indivíduos, sendo que 151 utilizaram o pramipexol e 150 a levodopa (a introdução de levodopa ou qualquer outro antiparkinsoniano era permitida caso houvesse necessidade). Os pacientes foram avaliados entre outubro de 1996 a agosto de 1997 e um subgrupo até agosto de 2003 ($n=222$). Após seis anos observou-se que os escores da Schwab and England eram similares nos dois grupos. Quanto às complicações motoras (*wearing off*, *on-off*, discinesias), estas eram mais comuns no grupo que utilizou a levodopa inicialmente (68,4% × 50%). Houve maior sonolência no grupo do pramipexol, mas não houve diferença estatisticamente significante nos escores da UPDRS (Classe III).

Desta forma, a utilização do pramipexol na fase inicial da DP permite o aparecimento de menor taxa de complicações motoras (Nível A). O mesmo já havia sido observado no estudo publicado em 2000⁵⁵ (Classe I).

A melhora na qualidade de vida ocorre tanto no grupo do pramipexol, por menor incidência de complicações motoras, quanto da levodopa pela melhor resposta motora⁶⁵.

Os quadros de ataques de sono associados ao uso do pramipexol podem ocorrer, portanto este efeito sempre deve ser informado ao paciente, orientando-o quanto a possibilidade disto acontecer quando o mesmo está dirigindo^{66,67}.

Em estudo bem desenhado (Classe I), Rascol e cols.⁶⁸ compararam a incidência de discinesias após cinco anos de uso de levodopa ou ropinirol. O grupo do ropinirol apresentou menos discinesias (20% × 45%; P<0,001) porém o grupo da levodopa apresentou UPDRS motor melhor (diferença de 4,7 pontos de queda). Em estudo exploratório (Classe III), Hauser e cols.⁶⁹ estenderam o estudo anterior por mais cinco anos no grupo que permaneceu somente com ropinirol (28 pacientes completaram); a incidência de discinesias permaneceu menor (52% × 77%), porém com a introdução da levodopa este benefício se perdeu.

Conclusões: Existe um menor risco de desenvolver complicações motoras com o uso do pramipexol. (Nível B). O ropinirol reduz o aparecimento de discinesias por pelo menos cinco anos (Nível B). Pode ser considerada uma droga segura em longo prazo, sem necessidade de monitorização específica (Nível A). Tanto com o ropinirol como com o pramipexol, deve-se ter atenção quanto a eventual efeito de hipersonolência e “crises” de sono.

Recomendação: O pramipexol e o ropinirol podem ser utilizados na fase inicial da DP e reduzem o aparecimento de discinesias, postergando a introdução da levodopa ou permitindo usá-la em doses menores.

Existem indicações para o uso dos AD ergolínicos na fase inicial da DP? Quanto ao controle dos sintomas da DP, sobre a bromocriptina quando usada como monoterapia não há evidências que mostrem maior benefício em relação à levodopa (Classe I)⁷⁰.

Existe estudo comparando a bromocriptina com outro agonista dopaminérgico, porém não mostra evidência de maior eficácia (Classe I)⁷¹.

Uma revisão sistemática da Cochrane que analisou a eficácia e segurança da combinação precoce da bromocriptina com a levodopa em retardar o início das complicações motoras mostrou não haver evidências para o uso desta associação como uma estratégia para prevenir ou retardar o início das complicações motoras na DP (Classe I)⁷².

Outra revisão sistemática da Cochrane avaliou os estudos randomizados, controlados, comparando a monoterapia com bromocriptina × levodopa na fase inicial da doença para prevenir complicações motoras (Classe I)⁷³. Apesar de estes estudos serem muito heterogêneos, a bromocriptina foi considerada possivelmente eficaz em retardar as complicações motoras.

Conclusões: Quanto ao controle dos sintomas da DP, sobre a bromocriptina, quando usada como monoterapia, parece não haver evidências que mostrem maior benefício em relação à levodopa ou outro agonista (Nível C). Quanto à precoce combinação da levodopa com bromocriptina

para melhora dos sintomas não há evidências suficientes para afirmar sua eficácia (Nível A). Quanto à combinação precoce da bromocriptina com a levodopa, na fase inicial da doença para prevenir complicações motoras, há evidências para afirmar sua eficácia (Nível A).

Recomendação: A bromocriptina pode ser utilizada na fase inicial da DP como monoterapia e para prevenir complicações motoras.

LEVODOPA

A levodopa é absorvida no duodeno e jejuno proximal e tem uma meia-vida plasmática variando de 50 a 120 minutos. Periféricamente sofre a ação das enzimas dopa-descarboxilase e da catecol-O-metiltransferase (COMT), sendo convertida em dopamina e 3-O-metildopa, respectivamente. Atravessa a barreira hematoencefálica por meio dos sistemas de transporte ativo utilizados por outros aminoácidos de cadeia leve⁷⁴.

O provável mecanismo de ação central baseia-se na noção de que os terminais sinápticos nigroestriatais sobreviventes dos parkinsonianos captam a levodopa e a cascata enzimática do neurônio encarrega-se de convertê-la em dopamina, estocá-la em vesículas e liberá-la para a fenda sináptica. Existem hipóteses alternativas, como a de que a dopamina convertida a partir da levodopa exógena não fica estocada em vesículas, mas livre no citoplasma neuronal. Outras evidências apontam para o fato de que a maior parte da levodopa administrada oralmente é convertida em dopamina em outros neurônios não-dopaminérgicos do cérebro ou que esta conversão ocorra nas células da glia adjacentes aos receptores DA estriatais⁷⁵.

Os efeitos colaterais mais comuns em curto prazo são: distúrbios gastrointestinais (náuseas e vômitos), sonolência e hipotensão ortostática. O uso prolongado da levodopa induz o aparecimento das flutuações motoras e das discinesias e também dos fenômenos não-motores.

Quais as evidências do benefício da utilização da levodopa na fase inicial da DP?

Encontramos quatro publicações na literatura com recomendações para o uso da levodopa na fase inicial da DP. A primeira data de 1993⁷⁶, realizada pela AAN, e conclui que a levodopa é a droga mais eficaz para o tratamento dos sintomas motores, principalmente para a bradicinesia e a rigidez (Classe I).

Um estudo Classe I ELLDOPA⁷⁷ mostrou que a utilização de levodopa com três doses diferentes em pacientes com DP na fase inicial comparados com placebo mostrou uma melhora significativa do UPDRS após 40 semanas. Quando a medicação foi retirada por duas semanas, o UPDRS mantinha-se melhor nos pacientes medicados com levodopa. Os pacientes

que utilizaram doses de 600 mg apresentaram discinesias. A dose da levodopa está relacionada ao aparecimento de discinesias.

Um estudo Classe I⁷⁸ e dois Classe II^{79,80} compararam a levodopa com AD na fase inicial da DP. A conclusão desses estudos sugere que a levodopa, a cabergolina, o ropinirol e o pramipexol são eficazes para o tratamento dos sintomas motores, assim como melhoram os pontos na escala de atividades de vida diária, porém a levodopa é mais eficaz nesses aspectos que os agonistas dopaminérgicos. Estes, por sua vez, propiciam menos complicações motoras que a levodopa, porém produzem mais efeitos adversos como alucinações, sonolência e edema.

A recomendação final desse estudo é a de que em pacientes que necessitam de tratamento com agentes dopaminérgicos, tanto a levodopa quanto um agonista dopaminérgico podem ser usados (evidência Nível A, Classe I e Classe II).

Em relação à levodopa de liberação controlada, quando comparada à de liberação rápida, há somente um estudo publicado⁸¹ e a recomendação é a de que, ao se considerar o tratamento inicial com levodopa, ambas as formulações podem ser utilizadas, sendo que a frequência de complicações motoras é semelhante nos dois tipos (Nível C, Classe II).

Também em 2002 a MDS publica revisão baseada em evidência sobre a eficácia e a segurança da levodopa⁸². Em 2005, foi realizada uma revisão do artigo anterior⁸³, porém não foram encontradas evidências diferentes das apresentadas em 2002.

Conclusões: Existem evidências de que a levodopa é eficaz e benéfica na fase inicial da DP (Nível A). A levodopa como monoterapia é mais eficaz que o pramipexol e o ropinirol em monoterapia, quanto à melhora dos sintomas motores (Nível A). Não existem evidências de que levodopa de liberação lenta previna o aparecimento de complicações motoras (Nível B). Existem evidências de que quanto maior a dose total diária de levodopa, maior o risco de aparecimento de complicações motoras (Nível A).

Recomendações: A levodopa pode ser utilizada na fase inicial da DP tanto em monoterapia ou associada a outros antiparkinsonianos nos pacientes que necessitam de um melhor controle motor. Recomenda-se iniciar com as menores doses.

INIBIDORES DA CATECOL-ORTO-METILTRANSFERASE

O uso de inibidores da catecol-orto-metiltransferase (COMT) é efetivo no tratamento da fase inicial da DP? O uso de inibidores da COMT na fase inicial da DP vem sendo pesquisado com o objetivo principal de determinar se

eles podem prevenir ou postergar o aparecimento das complicações motoras. A droga mais extensamente estudada é a entacapona. No estudo Classe II de Brooks e cols.⁸⁴, o objetivo primário, nos pacientes não flutuadores, foi comparar, após seis meses, a variação no UPDRS II (média do estado *on e off*) entre o grupo em uso de levodopa/carbidopa e o grupo em uso de levodopa/carbidopa/entacapona, mostrando discreta superioridade neste último grupo (queda de 0,6 pontos × 0,1 pontos). Em 2004 Smith e cols.⁸⁵, em modelo experimental de saguis tratados com MPTP (Classe IV), compararam o uso de entacapona associado à levodopa *vs.* o grupo somente em uso de levodopa (doses similares de levodopa) e, após 16 dias, obtiveram menor pico de discinesias no primeiro grupo. Esta conclusão sugeriu a possibilidade de reprodução dos mesmos resultados em humanos. Neste mesmo ano, Olanow e cols.⁸⁶ publicaram estudo avaliando 750 pacientes durante 26 semanas, em uso de levodopa e sem flutuações, associando entacapona ou placebo (Classe II), porém no objetivo primário de avaliar a variação no UPDRS III (motor) não houve diferença estatística. O grupo em uso de entacapona obteve alguma superioridade na escala de qualidade de vida (PDQ-39) à custa de maior incidência de náuseas. Mais recentemente, Fung e cols.⁸⁷ avaliaram como objetivo principal a melhora na escala de qualidade de vida PDQ-8 comparando entacapona ou placebo associados a levodopa (pacientes com flutuações mínimas ou sem flutuações). O grupo recebendo entacapona obteve 1,4 pontos a mais nesta escala (P=0,021) após 12 semanas, principalmente devido à melhora de sintomas não-motores (Classe II). Hauser e cols.⁸⁸ compararam o uso da entacapona e placebo associados a levodopa, em pacientes com DP de início recente (Hoehn & Yahr 1-2,5 e < 5 anos de sintomas) e como objetivo primário a variação nas escalas de UPDRS II e III em 39 semanas. O grupo da entacapona apresentou pequena diferença a seu favor (2,3 pontos) e sem diferença com relação à incidência de flutuações motoras (Classe II). A presença de efeitos colaterais dopaminérgicos foi maior no grupo da entacapona. Finalmente, em estudo realizado entre 2004 e 2008 e não publicado (STRIDE-PD Study)⁸⁹, comparando o tempo para aparecimento de discinesias, o grupo em uso da entacapona mostrou maior incidência destas complicações em relação ao grupo placebo, após período variável de 134 a 208 semanas (Classe II). O uso da mesma dose de levodopa em ambos os grupos (placebo × entacapona) certamente contribuiu para este resultado desfavorável. Em relação ao tolcapone, existem somente dois estudos Classe II que avaliam seu uso em fases iniciais da DP. Waters e cols.⁹⁰ em estudo comparando três grupos (levodopa + tolcapone 300 mg/dia; levodopa +

tolcapone 600 mg/dia e levodopa + riboflavina), totalizando 298 pacientes, avaliaram como objetivo final o UPDRS II após 12 meses. Os grupos em uso de tolcapone obtiveram maior redução do UPDRS II em relação ao placebo. Diarreia foi mais frequente nos grupos estudados (tolcapone), assim como discinesias. No mesmo ano foi publicado estudo semelhante por Dupont e cols.⁹¹, que comparando também três grupos (levodopa + tolcapone 300 mg/dia; levodopa + tolcapone 600 mg/dia e levodopa + placebo), totalizando 97 pacientes, tinham como objetivo primário comparar a dose diária total e frequência de tomadas da levodopa após dois meses. O tolcapone propiciou redução maior da dose de levodopa (não estatisticamente significativa) e maior redução do UPDRS II (objetivo secundário) à custa de maior incidência de efeitos colaterais.

Conclusões: Não há evidência de que a associação de um inibidor da COMT à levodopa na fase inicial da DP possa prevenir discinesias (um estudo Classe II). É possível que o uso de um inibidor da COMT em fases iniciais possibilite o uso de doses menores de levodopa e alguma melhora funcional (atividades de vida diária), porém propicia maior incidência de efeitos colaterais (quatro estudos Classe II).

Recomendações: Considerando as conclusões acima, não existe atualmente uma indicação para o uso de inibidores da COMT nas fases iniciais da DP. O potencial benefício de melhorar aspectos de atividade de vida diária é ofuscado pelo potencial maior de efeitos colaterais e aumento das complicações motoras.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO NA FASE INICIAL DA DP

Quando iniciar o tratamento? O que se sugere é que o tratamento farmacológico deve ser iniciado, preferencialmente, quando do diagnóstico.

Como tratar um paciente com DP com idade inferior aos 65 anos?

Recomendações: Nos casos em que os pacientes apresentam boa qualidade de vida e sem impacto funcional, pode ser utilizado: anticolinérgico (nível B) especialmente quando o tremor é o sintoma principal, amantadina (nível C), agonistas dopaminérgicos (Nível A), selegilina (nível B) ou rasagilina (não existe no Brasil) como monoterapia. A associação com a levodopa deve ser considerada nos casos de resultados que não atinjam a expectativa do paciente. Devemos ressaltar que a levodopa deve ser utilizada nas menores doses úteis. Quando há importante impacto funcional, emocional, profissional (com risco de perda de emprego) e na qualidade de vida, devemos iniciar o tratamento com agonista dopaminérgico ou levodopa.

Como tratar inicialmente pacientes com 65 anos de idade ou mais?

Recomendações: Recomenda-se iniciar terapia dopaminérgica ou com AD (Nível A) ou levodopa (Nível A). Acima dos 80 anos inicia-se tratamento com levodopa. Em pacientes que já apresentam inicialmente distúrbios cognitivos, a medicação de escolha é a levodopa.

Existe indicação na utilização de acupuntura ou tratamento homeopático para controle dos sintomas nas fases iniciais do tratamento da DP? Uma revisão sistemática avaliou a eficácia da acupuntura na DP. Foram incluídos 11 estudos. Em seis destes estudos foi comparada a associação da acupuntura com drogas convencionais *vs.* as drogas convencionais. Uma metanálise⁹² de dois destes estudos sugeriu um efeito positivo da acupuntura. Outros dois estudos compararam a acupuntura com placebo e resultado favorável à acupuntura. Entretanto, o número total de pacientes era pequeno e a qualidade dos estudos não era adequada, não sendo possível concluir evidência para a eficácia da acupuntura.

Conclusão: Não existe evidência científica da eficácia desses modos de tratamento no início da DP (nível U).

Recomendação: Não há evidência para recomendar o uso da acupuntura como tratamento de primeira escolha na fase inicial da DP.

Existe indicação da utilização de medicamentos com atividade neuroprotetora na fase inicial de tratamento da DP? A selegilina foi a primeira droga a se investigar um efeito neuroprotetor. Esta possibilidade surgiu porque a MAO B inibe a oxidação da MPTP (metil-fenil-tetra-hidropiridina) em MPP+ e bloqueia a formação de radicais livres, tendo assim um efeito protetor sobre os neurônios⁹³. Isto foi observado em estudos experimentais em animais que foram submetidos à exposição de MPTP e a selegilina impediu a indução de parkinsonismo. É possível que este efeito neuroprotetor em estudos experimentais não seja dependente da inibição da MAO B, mas pela ação de um seu metabólito, a desmetilselegilina (DMS) e outra propargilamina que se ligariam a uma enzima gliceroaldeído fosfato desidrogenase, permitindo um mecanismo compensatório que teria a função de proteção⁹⁴. Os resultados do estudo DATATOP (Classe I), do estudo sueco (Classe II), de uma metanálise e de uma revisão sistemática da Cochrane não permitem concluir que a selegilina apresente um efeito neuroprotetor.

O estudo TEMPO⁴⁵ avaliou a eficácia da rasagilina em monoterapia (Classe I) em duas doses 1 mg e 2 mg e placebo. Houve melhora do UPDRS

em comparação ao placebo e melhora na escala de qualidade de vida. A rasagilina foi considerada como eficaz como monoterapia na fase inicial. Os dados eram insuficientes para avaliar neuroproteção.

O estudo ADAGIO³³ teve como objetivo avaliar o papel da rasagilina como terapia que modifica a evolução da doença, onde incluiu 1.176 pacientes com extensão de 72 semanas e os resultados mostraram que o tratamento precoce com 1 mg de rasagilina induzia menor piora em relação ao grupo de tratamento tardio. Entretanto, com o tratamento precoce com 2 mg era semelhante ao tratamento tardio. Estes resultados não provam o efeito da rasagilina como terapia neuroprotetora.

O efeito neuroprotetor do pramipexol foi avaliado no estudo CALM-PD através dos resultados de neuroimagem SPECT com β -CIT comparando o grupo em monoterapia com pramipexol com o grupo em uso de levodopa após um período de quatro anos. O grupo que utilizou pramipexol apresentou menor porcentagem de queda da ligação do β -CIT no estriado, com diferença estatística significativa. Entretanto, como não houve um grupo controle com placebo, não se pode concluir o impacto das medicações na evolução da doença.

Para tentar avaliar possível efeito neuroprotetor do ropinirol, Whone e cols.⁹⁵ compararam a captação de F-dopa putaminal por tomografia por emissão de pósitrons (PET) no grupo em uso de ropinirol com o grupo em uso de levodopa, após período de dois anos. Apesar do grupo do ropinirol apresentar queda significativamente menor na captação de F-dopa, a interpretação destes resultados é motivo de muita controvérsia, já que não se pode afirmar que tais resultados tenham relação com a evolução da DP.

Um estudo Classe I (ELLDOPA)⁷⁷ avaliou o efeito neuroprotetor da levodopa, através da comparação de três grupos que utilizavam doses diferentes (300, 400, 600 mg/dia) de levodopa em monoterapia *vs.* placebo. Os pacientes que utilizaram levodopa apresentaram melhora motora que persistia por duas semanas após a retirada da droga experimental comparados ao grupo placebo. Os dados foram inconclusivos porque o período de duas semanas pode ter sido insuficiente para a eliminação total do efeito da levodopa.

Conclusão: Não existem evidências suficientes (Nível U) para considerar qualquer droga antiparkinsoniana em uso corrente com ação neuroprotetora.

Recomendação: Embora não exista evidência suficiente para o uso de qualquer droga antiparkinsoniana de uso corrente com ação neuroprotetora, elas podem ser utilizadas na fase inicial para o controle dos sintomas.

REFERÊNCIAS

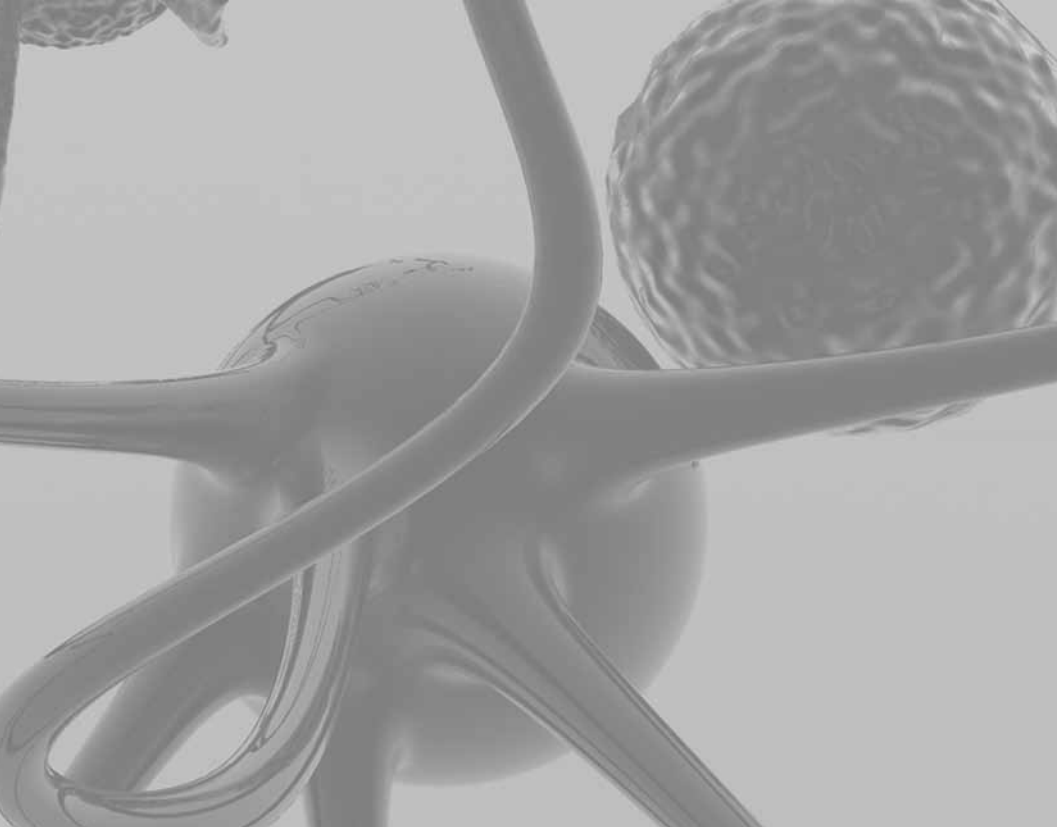
1. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008; 71:1634-1638.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments. *Neurology* 2008; 71:1639-1643.
3. Burke RE. The relative selectivity of anticholinergic drugs for the M1 and M2 muscarinic receptor subtypes. *Mov Disord* 1986;1(2):135-144.
4. 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):523-539.
5. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease: Cochrane database of systematic reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2010. Art N° CD003735.
6. Lang AE, Lees A. Anticholinergic therapies in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S7-S12.
7. Jabbari B, Scherokman B, Gunderson CH, et al. Treatment of movement disorders with trihexyphenidyl. *Mov Disord* 1989;4(3):202-212.
8. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003;54:235-238.
9. Brumlik J, Canter G, Torre R, Mier M, Petrovick M, Boshes B. A critical analysis of the effects of trihexyphenidyl (artane) on the components of the parkinsonian syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1964;138:424-431.
10. Cantello R, Riccio A, Gilli M, Delsedime M, Scarzella L, Aguggia M, Bergamasco B. Bornaprine vs. placebo in Parkinson's disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. *Ital J Neurol Sci* 1986;7:139-143.
11. Ilvainen M. KR 339 in the treatment of parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1974;50:469-470.
12. Kaplan HA, Machover S, Rabiner A. A study of the effectiveness of drug therapy in parkinsonism. *J Nerv Dis* 1954;119:398-411.
13. Norris JW, Vas CJ. Methylenedihydrochloride and parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1967;43:535-538.
14. Piccirilli M, D'Alessandro P, Testa A, Piccinin GL, Agostini L. Bornaprine in the treatment of parkinsonian tremor. *Riv Neurol* 1985;55:38-45.
15. Tourtelotte WW, Potvin AR, Syndulko K, Hirsch SB, Gilden ER, Potvin JH, Hansch EC. Parkinson's disease: cogentin with sinemet, a better response. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1982;6:51-55.
16. Vicary DJ, Horrocks PM, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. The treatment of patients with Parkinson's disease receiving levodopa: a comparison of benapryzine (brizine) and benzhexol. *Clin Trials J* 1973;1:3-6.
17. Whyte RK, Hunter KR, Laurence DR, Stern GM, Armitage P. Levodopa and orphenadrine hydrochloride in parkinsonism. *Europ J Clin Pharmacol* 1971;4:18-21.
18. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969;208:1168-1170.
19. Crosby Niall J, Deane Katherine, Clarke Carl E. Amantadine in Parkinson's disease: Cochrane database of systematic reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, Art. No. CD003468. 2009
20. Factor SA, Molho ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: the facts about the myth. *Mov Disorders* 1999;14(3):515-517.
21. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm* 1994;43: 91-104.

22. Takahashi T, Yamashita H, Zhang Y, Nakamura S. Inhibitory effect of MK-801 on amantadine-induced dopamine release in the rat striatum. *Brain Res Bull* 1996;41:363-367.
23. Mizoguchi K, Yokoo H, Yoshida M, Tanaka T, Tanaka M. Amantadine increases the extracellular dopamine levels in the striatum by re-uptake inhibition and by N-methyl-D-aspartate antagonism. *Brain Res* 1994;662:255-258.
24. Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology* 1975; 25:695-700.
25. Fehling C. The effect of adding amantadine to optimum L-dopa dosage in Parkinson's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1973;49:245-251.
26. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1977;38:605-608.
27. Silver DE, Sahs AL. Double blind study using amantadine hydrochloride in the therapy of Parkinson's disease. *T Am Neurol Assoc* 1971;96:307-308.
28. Walker JE, Albers JW, Tourtellotte WW, Henderson WG, Potvin AR, Smith A. A qualitative and quantitative evaluation of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Chron Dis* 1972;25:149-182.
29. Walker JE, Potvin A, Tourtellotte W, Albers J, Repa B, Henderson W, Snyder D. Amantadine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:28-36.
30. Olanow CW, Riederer P. Selegiline and neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47C(Suppl. 3):S51.
31. The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-1371.
32. Youdim MD, Gross A, Finberg JP. Rasagiline (N-propargyl-1R[+]-aminoindan), a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001;132:500-506.
33. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin P, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, the ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2009;361(13):1268-1278.
34. Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004;24:1295-305.
35. The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-1371.
36. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
37. Olanow CW, Myllylä VV, Sontaniemi KA, et al. Effect of selegiline on mortality in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurology* 1998;39:825-830.
38. Palhagen S, Heinonen EH, Häggglung J, Kaugesaar T, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 1998;51:520-525.
39. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593-6.
40. Lees A. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:1602-1607.
41. Larsen JP, Boas J. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of the Norwegian: Danish 5- year study. Norwegian-Danish Study Group. *Mov Disord* 1997;12:173-182.
42. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004898.

43. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 4):S38-S44.
44. 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;58:10-17.
45. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
46. Dooley M, Markham A. Pramipexole: a review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drug & Aging* 1998;12:495-514.
47. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:141-151.
48. Millan MJ, Peglion JL, Vian J, Rivet JM, Brocco M, Gobert A, Newman-Tancredi A, Daquet C, Bervoets K, Girardon S, et al. Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist, (+)-S 14297:1. Activation of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(2):885-898.
49. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM. Current status of dopamine agonists in Parkinson's disease management. *Drugs* 1993;46:384-393.
50. Friis ML, Gron U, Larsen NE, Pakkenberg H, Hvidberg EF. Pharmacokinetic of bromocriptine during continuous oral treatment of Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;15:275-280.
51. Schan HF, Bhuta SI, Schwarz HJ, Thorner MO. The pharmacokinetics of bromocriptine in man. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980;23:125-139.
52. Agid Y, Pollak P, Bonnet AM, Signore JL, Lhermitte F. Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet* 1979;1(8116):570-572.
53. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1981;31:662-667.
54. UK Bromocriptine Research Group. Bromocriptine in Parkinson's disease: a double-blind study comparing "low-slow" and "high-fast" introductory dosage regimens in de novo patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:77-82.
55. Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-1938.
56. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997;278:125-130.
57. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH, for the Pramipexole Study Group. Efficacy of pramipexole, a novel agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:162-168.
58. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O'Brien CF, for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:393-399.
59. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, Bertoni JM, Hauser RA, for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the Treatment of Early Parkinson Disease (A 12-Month Experience). *Arch Neurol* 1998;55:1211-1216.
60. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010;33 (2):147-161.
61. Miyasaky JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. AAN Practice parameter: Initiation of treatment for PD: An evidence-based review 2002. *Neurology* 2002;58:11-17.
62. Lang AE, Lees A. DA agonists-non-ergot derivatives: ropinirole. *Mov Disord* 2002;17: S98-S102.

63. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore, S, Lees A. Parkinson REGAIN Study Group: early priribedil monotherapy of Parkinson's disease. A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord* 2006;21:2110-2115.
64. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexol vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66(5):563-570.
65. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2005;62(3):430.
66. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MS, Fahn S. Falling asleep at the wheel motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1995;52:1908-1910.
67. Hauser RA, Gauger I, Anderson WM, Zesiewicz TA. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep. *Mov Disord* 2000;15:658-663.
68. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, for the 056 STUDY GROUP. A five-year study of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.
69. Hauser RA, Rascol O, MD, Korczyn AD, Stoessel AJ, Watts RL, Poewe W, De Deyn PP, Lang AE. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-2417.
70. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: a randomized, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:903-910.
71. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole vs bromocriptine in treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of 3-year study. 053 Study Group. *Mov Disord* 1998;52:46-51.
72. van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine/levodopa combined vs levodopa alone for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD003634.
73. van Hilten JJ, Ramaker CC, Stowe R, Ives NJ. Bromocriptine vs levodopa in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002258.
74. Ferraz HB. Tratamento da doença de Parkinson. *Rev Neurociências* 1999;7(1):6-12.
75. Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: William & Wilkins, 1998:177-190.
76. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: initial therapy of Parkinson's disease (summary statement). *Neurology* 1993;43:1296-1297.
77. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz A, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K, Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
78. Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. *JAMA* 2000;284:1931-1938.
79. Rinne UK, Bracco F, Couza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. *Drugs* 1998;55(Suppl 1):23-30.
80. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-1491.
81. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5 year randomized multicenter study. *Carbidopa/ Levodopa Study Group. Neurology* 1999;53:1012-1019.
82. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 4):S23-S37.
83. 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):523-539.
84. Brooks DJ, Sagar H, and the UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1071-1079.
 85. Smith LA, et al. (QUEST-AP Study Group) Multiple Small Doses of Levodopa Plus Entacapone Produce Continuous Dopaminergic Stimulation and Reduce Dyskinesia Induction in MPTP-Treated Drug - Naïve Primates. *Mov Disord* 2004; 20:306-314.
 86. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J, for the US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1563-1568.
 87. Fung VSC, Herawati L, Wan Y, Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group, on behalf of the QUEST-AP Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord* 2009; 24:25-31.
 88. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakariaka A, On behalf of the FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:541-550.
 89. Stride PD Study (não publicado). www.pdtrials.org/en/clinical_research_news.
 90. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, Deptula D, Pender S, and the Tolcapone Stable Study Group. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology* 1997;49:665-671.
 91. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E, and the Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group IT (TIPS 11). Tolcapone added to levodopa in stable Parkinsonian patients: a double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord* 1997;12: 928-934.
 92. Lee MS, Shin B-C, Kong JC, Edzard E. Effectiveness of acupuncture for Parkinson disease: a systematic review. *Mov Disord* 2008;23:1505-1515.
 93. Olanow CW. Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40 (Suppl 3): S32-S37.
 94. Tatton W, Chalmers-Redman R, Tatton N. Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. *J Neural Transm* 2003;110:509 -515.
 95. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Margaret Davis Reske S, Nahmias C, Lang AE, MD, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Werner H, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ, for the REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET Study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.



Tratamento da fase avançada da doença de Parkinson com estratégias terapêuticas para flutuações motoras e discinesias

COORDENAÇÃO

Henrique Ballalai Ferraz e Egberto Reis Barbosa

COMPOSIÇÃO

Orlando Graziani Povoas Barsottini, Denise Hack Nicaretta
Débora Palma Maia, Flávio Augusto Sekeff Sallem

Tratamento da fase avançada da doença de Parkinson com estratégias terapêuticas para flutuações motoras e discinesias

COORDENAÇÃO

Henrique Ballalai Ferraz
Egberto Reis Barbosa

COMPOSIÇÃO

Orlando Graziani Povoas Barsottini
Denise Hack Nicaretta
Débora Palma Maia
Flávio Augusto Sekeff Sallem

INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de doença de Parkinson (DP) apresentam melhora significativa dos seus sintomas com a terapia dopaminérgica. Entretanto, complicações motoras, as chamadas flutuações e discinesias, são frequentes após alguns anos de tratamento e podem interferir na qualidade de vida dos parkinsonianos. Os fatores de risco para desenvolvimento das discinesias e flutuações são: idade precoce de início da DP, gravidade e tempo da doença, entre outros.

Questões de como abordar os parkinsonianos que apresentam as complicações motoras são uma rotina entre aqueles que acompanham estes pacientes. A seguir, apresentaremos respostas às perguntas mais frequentes.

QUE MEDIDAS REDUZEM O PERÍODO OFF?

Fracionamento da dose e orientação dietética. Em função da meia-vida curta da levodopa, recomenda-se o fracionamento das tomadas da medicação reduzindo os intervalos entre as doses. Além disso, devido à competição com aminoácidos da dieta, sugere-se uma redistribuição da dieta proteica, priorizando estes nutrientes para o final do dia¹ (Classe IV).

Agonistas ergolínicos. O interesse pelo uso dos agonistas dopaminérgicos no tratamento da DP reside no seu potencial efeito antiparkinsoniano,

associado a uma chance menor de complicações motoras do que aqueles produzidos pela levodopa². O início de seu uso deu-se na década de 1970, inicialmente como medicação adjunta a levodopa, em pacientes que já começavam a experimentar complicações motoras. As drogas pertencentes a este grupo e mais largamente utilizadas em todo o mundo são a bromocriptina, a cabergolina, a pergolida e a lisurida.

A bromocriptina foi o primeiro agonista dopaminérgico aprovado para o tratamento da DP. É um agonista do receptor D2 e fraco antagonista do receptor D1. Vários estudos demonstraram sua capacidade, associada à levodopa, de diminuir os sintomas parkinsonianos e reduzir discinesias e flutuações motoras em pacientes com DP em estágio avançado. Porém, estudo publicado em 2008 por Katzenschlager e cols.³, após período de 10 anos de observação, mostrou que o uso precoce da bromocriptina não teve impacto positivo sobre a mortalidade e o desenvolvimento de complicações motoras, não havendo por tanto vantagens sobre o uso precoce da levodopa.

A pergolida também é um agonista do receptor D2, porém difere da bromocriptina por ser também um fraco agonista do receptor D1. Vários estudos prospectivos, controlados, duplos-cegos e com grupo placebo mostraram que a adição do pergolida ao tratamento, em pacientes parkinsonianos em estágios avançados, já utilizando levodopa, resultaram em melhoras dos scores motores e diminuição dos períodos *off*. Resultados semelhantes foram obtidos com a cabergolina e lisurida quando associadas à levodopa.

Vários estudos mais antigos já mostravam a eficácia do uso dos agonistas ergolínicos no tratamento da DP: pergolida^{2,4}, bromocriptina⁵ e cabergolina⁶.

Estudos comparativos entre as diversas drogas (ex.: bromocriptina × cabergolina, bromocriptina × pergolida) mostraram que a eficácia dos diversos agonistas dopaminérgicos ergolínicos parece semelhante. A eficácia destas medicações tem sido demonstrada tanto como monoterapia, com desenvolvimento menor de complicações motoras, tanto quanto associado à levodopa.

Nos dias atuais o uso dos agonistas ergolínicos vem diminuindo, em parte pela presença de efeitos colaterais importantes e em outra parte pela introdução dos agonistas dopaminérgicos não-ergolínicos, como o pramipexol e o ropinirol. Efeitos colaterais chamados de centrais são confusão, alucinações e psicose além de sonolência excessiva diurna. Embora a presença de ergotismo franco seja muito raro, recentemente descreveu-se a presença de fibrose e disfunção valvar cardíaca em pacientes que utilizavam tanto cabergolina quanto pergolida, possivelmente pela ativação do receptor 5HT_{2b}. Em virtude desta situação o uso tanto de pergolida quanto de cabergolina tem diminuído drasticamente nos últimos anos. Pacientes que

ainda estão em uso destas drogas devem ser constantemente monitorados quanto à presença de fibrose valvar cardíaca. Os efeitos colaterais agudos normalmente são semelhantes aos da levodopa e incluem náuseas, vômitos e hipotensão postural. O uso de agonistas dopaminérgicos ergolínicos também pode estar associado a fenômenos Raynaud-like, eritromelalgia e fibrose pulmonar e retroperitoneal e como já citado acima até 30% dos pacientes poderão desenvolver fibrose e disfunção valvar cardíaca.

Agonistas não-ergolínicos. Os agonistas dopaminérgicos não-ergolínicos, lançados na década de 90, são os agonistas dopaminérgicos mais utilizados atualmente. Dentre estes, temos disponíveis no Brasil o pramipexol e o piribedil, mas existe no mercado internacional o ropinirol, a rotigotina (formulação em *patch*) e, mais recentemente, o pramipexol ER (formulação de liberação prolongada) que permite uma tomada diária apenas.

Os estudos sobre agonistas dopaminérgicos na fase avançada da DP não demonstraram grandes diferenças entre eles. Os efeitos colaterais mais comuns são: sonolência excessiva, náusea e hipotensão postural. Edema e ganho de peso também podem ocorrer. Problemas neuropsiquiátricos como alucinações, psicose e doenças do controle dos impulsos são mais comuns em usuários de agonistas dopaminérgicos do que nos em uso de levodopa⁷. Ressalta-se que o piribedil não tem sido estudado de forma sistemática nas fases avançadas da DP. A maioria dos estudos com este agonista dopaminérgico são em fases iniciais da DP ou para sintomas específicos como o tremor.

As duas últimas grandes revisões do assunto foram publicadas em 2005 e 2006. Na primeira, publicada no *Movement Disorders*, Goetz et al.⁸ fizeram uma revisão dos estudos baseados em Nível I de evidência (trabalhos clínicos randomizados), que haviam sido publicados entre 2001 e 2004, sobre tratamento farmacológico e cirúrgico da DP. Os autores já haviam publicado uma revisão semelhante no ano de 2002 e tinham como objetivo detectar possíveis mudanças no tratamento da DP. No manejo das complicações motoras, a conclusão desta revisão foi que tanto o pramipexol quanto o ropinirol são eficazes no manejo das flutuações e ambos possuem evidências suficientes que permitem concluir seu benefício clínico. Os resultados foram semelhantes aos encontrados na primeira revisão. Os autores chegaram a esta recomendação através dos seguintes estudos:

- Mizuno et al.⁹ (2003), estudo randomizado, 3 braços paralelos (placebo, bromocriptina e pramipexol) envolvendo 325 pacientes com DP avançada que apresentavam flutuações motoras e freezing durante 12 semanas. Os scores do UPDRS ADL *on* e *off* UPDRS

total foram significativamente menores no grupo do pramipexol ($p < 0,001$) e da bromocriptina. Aparentemente, o grupo que usou pramipexol obteve uma resposta melhor, mas o estudo não foi capaz de definir esta diferença.

- Wong and associates¹⁰, em 2003, acompanharam 150 pacientes durante 15 semanas, em um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, em grupos paralelos (levodopa + placebo e levodopa + pramipexol). O resultados foram baseados no UPDRS *on* e *off*. O período *off* foi menor no grupo em uso de pramipexol.
- Im e colaboradores¹¹, em um estudo randomizado publicado em 2005, duplo cego, em grupos paralelos, controlados com bromocriptina, acompanharam 76 pacientes com flutuações durante 16 semanas. Foram avaliados a diminuição da dose da levodopa e a melhora de 20% no UPDRS. O grupo em uso do ropinirol permitiu uma redução maior da dose da ldopa. Ambos os agonistas dopaminérgicos melhoram o UPDRS, mas não houve diferença entre eles.

A segunda revisão foi publicada no *Neurology* em 2006 por Pahwa et al.¹². Nesta revisão membros da Academia Americana de Neurologia estabeleceram recomendações para o manejo dos pacientes parkinsonianos com flutuações e discinesias. As conclusões foram: para flutuações os agonistas dopaminérgicos, incluindo os não ergolínicos, demonstram evidência Nível B em reduzir o período *off*. Na avaliação do pramipexol havia um estudo Classe I e um Classe II, e para o ropinirol, dois estudos Classe II. Não há evidências de superioridade entre os diversos agonistas não ergolínicos, mas há indícios de superioridade do ropinirol sobre a bromocriptina.

Trabalhos mais recentes sobre manipulação das complicações motoras na DP são:

- Stocchi et al.¹³, 2008: através de uma revisão dos tratamentos vigentes para flutuações e discinesias concluem que as flutuações podem ser minimizadas com o uso dos agonistas dopaminérgicos, mas as discinesias não.
- Olanow, Stern e Sethi⁷ publicaram uma monografia no *Neurology* em 2009 sobre as bases clínicas e científicas para o tratamento da DP. As conclusões, resumidas dos autores foram:

Para flutuações: o uso dos agonistas dopaminérgicos podem reduzir o tempo *off* em 1 a 2 horas em pacientes com *wearing off*. Não há diferença entre os diversos agonistas dopaminérgicos. Rotigotina e Ropinirol de liberação prolongada podem ser utilizados em pacientes com sintomas parkinsonianos durante a noite.

Está em via de lançamento comercial a formulação de ação estendida do pramipexol que tem evidências de ter o mesmo grau de eficácia da formulação padrão¹⁴.

ICOMT. Somente uma pequena quantidade de cada dose de levodopa administrada atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), sendo a maior parte metabolizada pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), em 3-O-metildopa, no fígado e intestino¹⁵. Os inibidores da COMT, entacapona e tolcapona, diminuem o metabolismo da levodopa aumentando sua oferta para o sistema nervoso central¹⁶. A tolcapona, um inibidor seletivo reversível da COMT com ação central e periférica, administrada em 3 tomadas, permite a diminuição da dose da total de levodopa e do número de suas tomadas. Sua ação já se faz presente, aproximadamente, duas semanas após o início do tratamento. A entacapona, também um inibidor reversível da COMT, tem ação somente periférica e como sua meia-vida é menor que a da tolcapona precisa ser administrada, simultaneamente, a cada dose de levodopa¹⁷. Poucos estudos compararam diretamente a eficácia das duas substâncias⁷.

São geralmente bem toleradas, mas podem induzir ou piorar as discinesias, especialmente naqueles pacientes que as já manifestaram previamente. Nesses casos é necessária uma redução de 15% a 30% na dose total da levodopa utilizada⁷. Podem, ainda, provocar náusea e diarreia, hipotensão ortostática e confusão mental, assim, como alterar a coloração da urina¹⁶. Sabe-se que a tolcapona pode ser hepatotóxico ao contrário da entacapona¹⁶ e só devemos considerá-la como opção terapêutica quando a flutuação motora não for controlada adequadamente com as outras drogas⁷. Se utilizada, a função hepática (TGO e TGP) deverá ser monitorada a cada 2 semanas no primeiro ano de tratamento, a cada 4 semanas nos 6 meses seguintes e após, a cada 8 semanas. Deverá ser descontinuada se, após 3 semanas do seu início, não for verificada melhora clínica^{12,17}.

A associação de levodopa, carbidopa e entacapona em um único comprimido, conhecida como tríplice combinação, facilita a tomada das medicações e assegura que ambas as drogas sejam tomadas simultaneamente, garantindo maior aderência do paciente ao tratamento¹⁵.

Os inibidores da COMT são utilizados no tratamento das flutuações motoras que ocorrem na fase avançada da DP, sempre em associação com a levodopa⁷. Estudos duplo-cegos controlados com inibidores da COMT mostraram redução do período *off*, com aumento de 1 a 2 horas no período *on*⁸; e a maioria dos estudos com a entacapone mostrou melhora no *score* motor da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*¹⁸.

Levodopa de liberação controlada. Levodopa é a medicação padrão ouro no tratamento da DP. Entretanto, seu perfil farmacocinético acaba por levar à estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos produzindo alterações fisiológicas nos núcleos da base, sendo as discinesias sua apresentação clínica mais evidente. A tentativa de conseguir a estimulação dopaminérgica contínua levou às formulações de levodopa de liberação prolongada, cuja estrutura e perfil farmacocinético propõem uma meia-vida mais longa da levodopa, por conseguinte com maior permanência da dopamina nos terminais dopaminérgicos cerebrais¹⁹. Foi realizada uma revisão sistemática, à procura de evidências que possam confirmar esta hipótese.

A pesquisa MEDLINE de 1980 até 2010 demonstra 32 estudos avaliando o papel das várias formulações de levodopa de liberação prolongada no tratamento da fase avançada da DP^{20,21}.

Entretanto, alguns comentários se impõem:

- Os estudos em sua maioria são abertos, sendo que somente 9 estudos (28%) são duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo²¹⁻²⁷.
- O número de paciente foi pequeno nos estudos, com somente um estudo aberto com 158 pacientes²⁸ (média 22,06 ± 25,79 pacientes, 5 a 158 pacientes).
- O tempo de estudo foi pequeno em praticamente todos os estudos (somente 2 ou 3 estudos dos 32 com tempos de estudo maior que 1 ano, < 10% do total de estudos).
- As formulações de levodopa de liberação prolongada utilizadas em cada estudo são as mais variadas, variando na dose de levodopa e carbidopa, ou na presença de benserazida em vez de carbidopa, o que acaba por invalidar uma análise de conjunto dos estudos por falta de homogeneidade.

IMAO-B. Os inibidores da MAO têm sido utilizados como tratamento sintomático da DP nos últimos 20 anos, baseado no potencial bloqueio da oxidação da dopamina pela MAO e também por aumentar a presença de dopamina na fenda sináptica. Em suma, a inibição da MAO-B eleva os níveis de dopamina estriatal.

A selegilina produz uma inibição seletiva e irreversível da MAO-B, com mínimos efeitos sobre a MAO-A, uma enzima envolvida na deaminação da serotonina e noradrenalina. Em grande parte metabolizada pelo fígado, seus metabólitos (desmetil-selegilina e metanfetamina) são derivados anfetamínicos, o que em parte explicara os efeitos estimulantes e também efeitos colaterais da droga. A selegilina inicialmente foi utilizada com droga

adjunta a levodopa, especialmente em pacientes com flutuações motoras, entretanto, atualmente sua utilização tem se dado em formas iniciais da doença, em parte pelos teóricos efeitos neuroprotetores (só evidenciados em modelos animais) e pelo seu efeito sintomático. A monoterapia com selegilina (10 mg/dia) pode aliviar sintomas parkinsonianos e durante algum tempo pode postergar a introdução da levodopa em pacientes com quadros iniciais de DP^{29,30}. Quando associada à levodopa, a selegilina pode aumentar os efeitos colaterais dopaminérgicos, como piora das discinesias e de sintomas neuropsiquiátricos, especialmente na população mais idosa com DP. Uma publicação do PD Research Group do Reino Unido³¹ mostrou que o uso concomitante da selegilina e a levodopa aumenta a mortalidade, em comparação a pacientes que utilizavam apenas a levodopa. Todavia este aumento da mortalidade não pode ser demonstrado em metanálises realizadas. O seguimento do estudo DATATOP³² também não demonstrou aumento da mortalidade com o uso da selegilina.

Mais recentemente, a rasagilina foi aprovada para o tratamento da DP, tanto em formas iniciais quanto avançadas da doença. A rasagilina também é um inibidor irreversível da MAO-B, sendo mais potente e seletivo do que a selegilina e com a vantagem de não produzir metabólitos anfetamínicos. Ela tem sido mais bem estudada do que a selegilina tanto em monoterapia em fases iniciais, como associada à levodopa em estágios mais avançados da doença³³. O estudo TEMPO³⁴ comparando o uso de rasagilina (1-2 mg/dia) e placebo, por período de seis meses, em estudo controlado, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, em 404 pacientes anteriormente não tratados para DP, mostrou melhora significativa dos scores do UPDRS tanto total quanto motor nos pacientes utilizando rasagilina, em comparação com o grupo placebo. Dois outros estudos, denominados PRESTO³⁵ e LARGO³⁶, duplo-cegos, randomizados e com grupo controle, também mostraram a eficácia da rasagilina associada à levodopa em pacientes que apresentavam flutuações motoras associadas à levodopa. O estudo ADAGIO^{37,38} comparando o uso de doses de 1 mg/dia e 2 mg/dia, além da introdução precoce ou mais tardia da medicação, mostrou benefícios claros com a dose de 1 mg/dia, mas não com 2 mg/dia, além de teóricos efeitos benéficos do início precoce da rasagilina quanto à progressão da doença.

Tanto a selegilina quanto a rasagilina quando empregadas em monoterapia ou em associação com a levodopa parecem ser drogas bem toleradas. Os efeitos colaterais mais observados estão relacionados à produção de metabólitos anfetamínicos (em particular a selegilina). A inibição da MAO também tem um potencial de alterar o metabolismo da serotonina e indu-

zir ao aparecimento de uma “síndrome serotoninérgica”, sendo recomendado que seja evitada a associação de inibidores da MAO-B com inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos.

Em função da meia-vida curta da levodopa, recomenda-se o fracionamento das tomadas da medicação reduzindo os intervalos entre as doses (Nível U).

Devido à competição com aminoácidos da dieta, sugere-se uma redistribuição da dieta proteica priorizando estes nutrientes para o final do dia (Nível U).

No Brasil temos disponível a bromocriptina com evidência Nível C de eficácia para redução de período *off*. Recomenda-se a adição de bromocriptina a levodopa, embora reconhecendo as dificuldades com a tolerabilidade e os efeitos colaterais de longo prazo. Os pacientes em uso desta droga devem ser monitorados quanto ao aparecimento de fibrose retroperitoneal, pleural e disfunção valvar cardíaca.

Os AD não-ergolínicos, pramipexol e ropinirol (este ainda não disponível no Brasil) têm sido utilizados em associação a levodopa com Nível B de evidência, no tratamento das complicações motoras do tipo flutuações.

A entacapona pode ser utilizada para a redução do período *off* (Nível A). A tolcapona também pode ser considerada, mas deve ser utilizada com cautela e com monitorização rigorosa das provas de função hepática.

Os estudos indicam que a levodopa de liberação prolongada possui Nível C de evidência no tratamento da fase avançada da DP, apesar da maioria apresentar falhas metodológicas graves. Assim, não é possível concluir pela eficácia da levodopa de liberação prolongada no tratamento da fase avançada da DP.

Em virtude dos poucos estudos relacionados ao uso da selegilina em estágios avançados da DP e seus possíveis efeitos colaterais, não há evidências para sua utilização nestas fases. No caso da rasagilina, já existem estudos consistentes que evidenciam os benefícios de sua utilização em estágios mais avançados da doença para redução do período *off*, associada à levodopa (Nível A).

QUE MEDIDAS PODEM MELHORAR O RETARDO NO EFEITO ON E AS FLUTUAÇÕES ERRÁTICAS?

Não há estudos clínicos controlados para controle deste tipo de complicação. Entretanto a prática clínica sugere que as mesmas medidas dietéticas e de fracionamento da dose da levodopa podem amenizar o problema. No retardo do *on* as medidas para aceleração do esvaziamento gástrico como

uso de drogas procinéticas (domperidona) e a erradicação de eventual infecção por *H. pylori*^{39,40} podem auxiliar no problema (Nível U).

Com relação às flutuações erráticas também não há estudos clínicos abordando especificamente este problema. Porém, a utilização de infusão subcutânea contínua de apomorfina ou de levodopa gel por via duodenal (ambos ainda não disponíveis no mercado brasileiro) podem amenizar o problema (Nível U).

Nos episódios de *off* imprevisíveis e resistentes à dose de levodopa tem sido recomendado o uso de apomorfina subcutânea para o resgate⁴¹ (Nível U).

QUAIS AS MEDIDAS PARA ATUAR NO BLOQUEIO MOTOR (FREEZING)?

Não há nenhum estudo controlado com número significativo de pacientes abordando especificamente este problema. Do ponto de vista prático (Nível U), no freezing de período *off* recomenda-se as mesmas medidas utilizadas para o *wearing-off*. No freezing de período *on* estratégias visuais e treinamentos de marcha podem amenizar o problema⁴²⁻⁴⁴.

MANEJO DAS DISCINESIAS ASSOCIADAS A LEVODOPA

Quais as medidas para as discinesias de pico de dose? Uma das primeiras medidas a serem tomadas é a redução da dose total da levodopa. Frequentemente esta medida está associada a piora dos períodos *off* não sendo factível do ponto de vista prático na maior parte das vezes. A associação de agonistas dopaminérgicos pode permitir uma redução da dose de levodopa sem prejuízo do desempenho motor. Não há estudos desenhados especificamente com o objetivo de demonstrar essa estratégia, sendo portanto uma medida baseada na experiência da prática clínica (Nível U de evidência).

Nos pacientes que estão recebendo ICOMT e IMAO-B devem ter as doses destas medicações reduzidas ou suspensas.

A amantadina é um agente antiviral inicialmente utilizado no tratamento e prevenção da gripe asiática, e que vem sendo usado no tratamento da DP desde a descoberta de suas propriedades antiparkinsonianas em 1969 por Schwab et al.⁴⁵. Possui ação dopaminérgica, anticolinérgica e anti-glutamatérgica. É medicação amplamente utilizada para tratar os sintomas motores da DP.

Amantadina, uma droga antagonista de receptores NMDA é capaz de melhorar as discinesias pela levodopa. Há pelo menos seis publicações evidenciando o papel da amantadina nesta situação:

Verhagen Metman et al. (1998)⁴⁶ recrutaram 18 pacientes em um estudo de *cross-over* duplo-cego controlado de 6 semanas, avaliando amantadina 100 a 400 mg ao dia e placebo. Os autores concluem no estudo que a amantadina substancialmente melhora as discinesias induzidas por levodopa sem melhora dos sintomas motores da DP. A amantadina diminuiu ainda a duração dos períodos *off* significativamente e melhorou a qualidade de vida dos pacientes no período *on* e no período *off*. Estes benefícios foram sustentados por pelo menos 12 meses. O uso da amantadina levou a efeitos colaterais leves em 4 pacientes (boca seca, confusão e piora das alucinações) com doses acima ou iguais a 300 mg ao dia. Quatro pacientes saíram o estudo por efeitos colaterais em doses acima ou iguais a 100 mg ao dia (alucinações, confusão, palpitações, náuseas), com uma taxa de saída do estudo de 22%.

Luginger et al. (2000)⁴⁷ recrutaram 11 pacientes em um estudo *cross-over* duplo-cego controlado com placebo. Os pacientes mantiveram o uso de suas medicações antiparkinsonianas antes do estudo. Houve melhora das discinesias em 52% com amantadina ($p < 0.05$), sem melhora nos sintomas motores da DP. Houve uma diminuição não significante na duração dos períodos *off*. Os autores sugerem que é válido em pacientes portadores de discinesias induzidas por levodopa o uso de amantadina antes de se tentar tratamentos mais complexos ou invasivos.

Snow et al.⁴⁸ recrutaram 24 pacientes em um estudo duplo-cego, randomizado controlado com placebo com *cross-over*, com duração de 6 semanas com um breve período de *wash-out*. Os autores afirmam que os pacientes em uso de amantadina obtiveram uma redução de 24% nas discinesias induzidas por levodopa, efeito que segundo os autores durou 6 meses em alguns pacientes.

Thomas et al. (2004)⁴⁹ recrutaram 40 pacientes em um estudo duplo-cego randomizado controlado com placebo de 12 meses de duração. As doses de amantadina não foram superiores a 300 mg ao dia. Cinco pacientes saíram do estudo por efeitos colaterais (taquicardia, psicose e livedo reticular). Após 15 a 30 dias de tratamento com amantadina, houve uma diminuição significante nos escores de discinesias nos pacientes em uso de amantadina (45%) ($p < 0.001$). Segundo o estudo, este efeito diminuiu ou sumiu após 3 a 8 meses de tratamento com amantadina, mas a retirada da amantadina levou a um aumento significante das discinesias em 11 pacientes. Os autores julgam os efeitos da amantadina de curta duração, mas potentes.

Pereira da Silva Júnior et al.⁵⁰ recrutaram 18 pacientes em um estudo duplo-cego randomizado, controlado com placebo com duração de 3 semanas. Dois grupos de 9 pacientes foram formados, um recebendo aman-

tadina e outro placebo. Os autores afirmam que houve uma redução significativa no tempo de discinesias nos pacientes com amantadina, e uma melhora na qualidade de vida. Apesar do uso de duas escalas (UPDRS parte II e IVa e Clinical Dyskinesia Rating Scale), houve melhora somente nos parâmetros de qualidade de vida e discinesias na avaliação pelo UPDRS.

Wolf et al. (2010)⁵¹ conduziram um estudo multicêntrico nacional randomizado, duplo-cego, controlado com grupo paralelo placebo, com 32 pacientes já em uso de amantadina por no mínimo 1 ano (média de 4,8 anos) para flutuações motoras. Os pacientes foram alocados para um grupo de amantadina (14 pacientes) e um grupo placebo (18 pacientes). Dois pacientes do grupo placebo saíram do estudo por piora significativa nas discinesias. Houve aumento significativo no tempo *on* com discinesias graves e na duração das discinesias nos pacientes alocados para o grupo placebo. Os autores afirmam que a amantadina mantém um efeito antidiscinético anos após sua introdução. Não houve evidência de efeito da amantadina sobre os sintomas motores durante o período *on*.

A clozapina e a quetiapina têm sido descritas como redutoras da discinesias em alguns estudos^{52,53}, porém os resultados são inconsistentes e podem levar a piora do parkinsonismo em alguns pacientes, principalmente quando a quetiapina é utilizada.

Conclusão: No manejo das discinesias a redução da dose total da levodopa pode ser uma estratégia eficaz em que pese possa piorar os sintomas motores (Nível U). O uso da amantadina associado ao tratamento habitual pode reduzir as discinesias (Nível C). A clozapina deverá ser considerada para os pacientes que não obtiverem melhora com a amantadina, sempre com monitorização hematológica (Nível U).

Discinesia bifásica e distonia de período off: É de difícil tratamento e pode responder a doses mais frequentes e elevadas de levodopa. No caso do paciente apresentar concomitantemente discinesias de pico de dose estas podem piorar com a conduta⁷. Não há estudos controlados comparando medidas em pacientes com discinesia bifásica.

As distonias de período off, que ocorrem principalmente pela manhã, estão associadas a uma queda no nível plasmático da levodopa. Não há estudos controlados para avaliar o efeito de medicamentos nesta situação, mas medidas práticas objetivando aumentar o nível plasmático da levodopa podem ser úteis. Para tanto, pode-se prescrever levodopa ou agonistas dopaminérgicos de ação prolongada ao deitar ou orientar para que o paciente receba uma dose da levodopa antes de se levantar da cama pela manhã⁷.

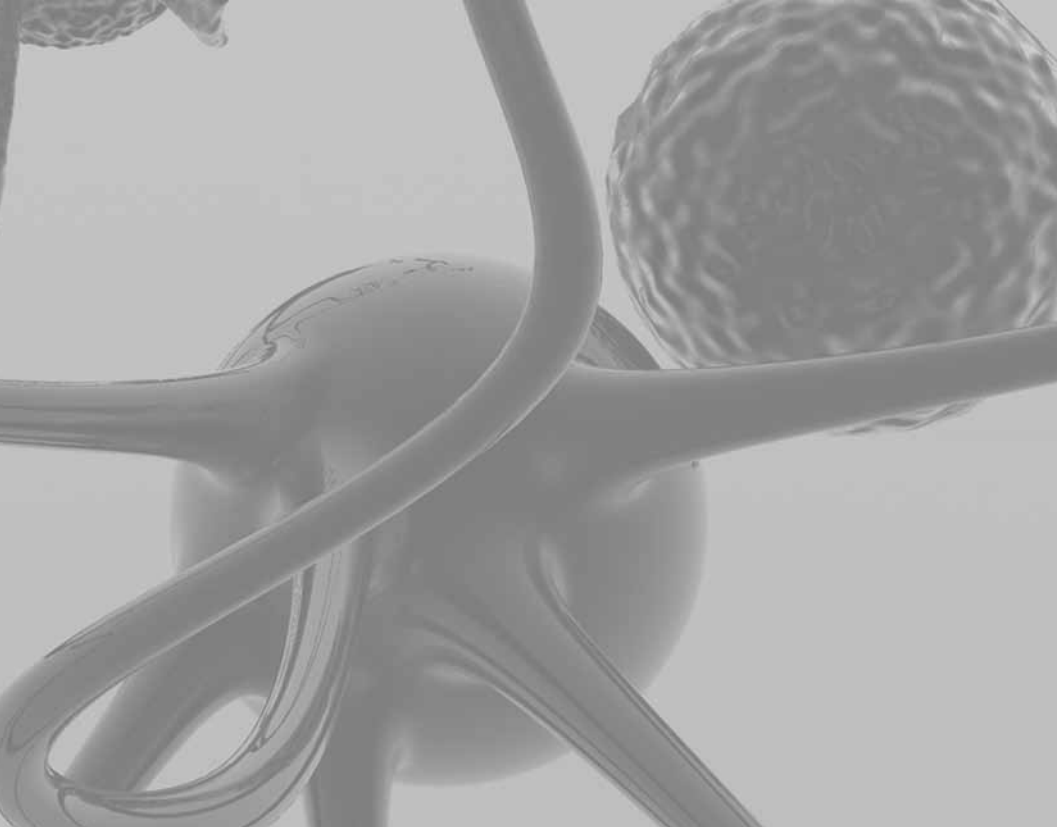
Conclusão: Medidas como prescrever levodopa de ação prolongada antes de deitar ou agonistas dopaminérgicos para aumentar a estimulação dopaminérgica, podem melhorar as duas condições (Nível U).

REFERÊNCIAS

1. Barichella M, Marczevska A, De Notaris R, Vairo A, Baldo C, Mauri A, Savardi C, Pezzoli G. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;Oct 21(10):1682-1687.
2. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, et al. A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:40-47.
3. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;Aug 12;71(7):474-480.
4. Jankovic J, Orman J. Parallel double-blind study of pergolide in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986;45:551-553.
5. Guttman M. The International Pramipexole-Bromocriptine Study Group: double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1060-1065.
6. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1062-1065.
7. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2009;72(Suppl4).
8. 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; 30(5):523-539.
9. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1149-1156.
10. Wong KS, Lu C-S, Shan D-E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2003; 216:81-87.
11. Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol* 2003; 2005:90-96.
12. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-995.
13. Sotchi F, Tagliati M, Olanow W. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2008;23(S3):599-612.
14. Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010 Apr;24(4):327-336.
15. Schapira AH, Emre M, Jenner P, Poewe W. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009;16:982-989.
16. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21:677-692
17. Widnell KL, Comella C. Role of COMT inhibitors and dopamine agonists in the treatment of motor fluctuations. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 11):S30-S37.

18. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13: 1186-1202.
19. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanoj M, Gironell A, Pagonabarraga J, García-Sánchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: a double blind study. *Mov Disord* 2007;22:62-67
20. LeWitt PA, Jennings D, Lyons KE, Pawha R, Rabinowicz AL, Wang J, Guarnieri M, Hubble JP, Murck H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crossover comparison of two levodopa extension strategies. *Mov Disord* 2009;24:1319-24
21. Hutton JT, Dippel RL, Bianchine JR, Strahlendorf HK, Meyer PG. Controlled-release carbidopa/levodopa in the treatment of Parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 1984;7:135-139
22. Pahwa R, Busenbark K, Huber SJ, Michalek D, Hubble JP, Koller WC. Clinical experience with controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:677-681.
23. Jankovic J, Schwartz K, Linden CV. Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double-blind and long-term open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989;4:303-309
24. Aarli JA, Gilhus NE. Sinemet CR in the treatment of patients with Parkinson's disease already on long-term treatment with levodopa. *Neurology* 1989;39 (Suppl 11):S82-S85
25. Hutton JT, Morris JL, Román GC, Imke SC, Elias JW. Treatment of chronic Parkinson's disease with controlled-release carbidopa/levodopa. *Arch Neurol* 1988;45:861-864.
26. Sage JI, Mark MH. Comparison of controlled-release Sinemet (CR4) and standard Sinemet (25 mg/100 mg) in advanced Parkinson's disease: a double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:174-179
27. Juncos JL, Fabbri G, Mouradian MM, Chase TN. Controlled release levodopa-carbidopa (CR-5) in the management of parkinsonian motor fluctuations. *Arch Neurol* 1987;44:1010-1012.
28. Karstaedt PJ, Pincus JH, Coughlin SS. Standard and controlled-release levodopa/carbidopa in patients with fluctuating Parkinson's disease on a protein redistribution diet: a preliminary report. *Arch Neurol* 1991;48:402-405.
29. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-1371.
30. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:29-36.
31. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *PDRG-UK. BMJ* 1995;311:1602-1607.
32. Parkinson Study Group. Survival in Parkinson disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology* 2005;64:87-93.
33. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-566.
34. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
35. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241-248.

36. Rascol O, Brooks DJ, Melamad E, 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;365:947-954.
37. Olanow CW, Hauser R, Jankovic J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-2201.
38. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-1278.
39. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15;289(1-2):69-73.
40. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, Fedele E, Sancsario G, Bernardi G, Bergamaschi A, Magrini A, Stanzione P, Galante A. *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology* 2006 Jun 27;66(12):1824-1829.
41. Stibe CM, Lees Aj, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinsonian "on-off" oscillations. *Lancet* 1988;1:403-406.
42. Azulay JP, Mesure S, Blin O. Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease: contribution to attention or sensory dependence? *J Neurol Sci* 2006 Oct 25;248(1-2):192-195.
43. Kompoliti K, Goetz CG, Leurgans S, Morrissey M, Siegel IM. "On" freezing in Parkinson's disease: resistance to visual cue walking devices. *Mov Disord* 2000 Mar;15(2):309-12.
44. Constantinescu R, Leonard C, Deeley C, Kurlan R. Assistive devices for gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007 Apr;13(3):133-138.
45. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969 May 19;208(7):1168-1170.
46. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323-1326.
47. Luginger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-Dopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:873-878.
48. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The Effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:82-85.
49. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:141-143
50. Pereira da Silva-Júnior F, Braga-Neto P, Monte FS, de Bruin VMS. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesias: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005;11:449-452.
51. Wolf E, Seppi K, Katzenschalager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* (in press).
52. Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol* 2010 Jan-Feb;33(1):14-16.
53. Link S, Paulus W, Bandelow B. Remission of acute psychosis anxious depression in a patient with Parkinson's disease after treatment with quetiapine. *Mov Disord* 2009 Dec 15; 24(16):2431-2432.



Tratamento das complicações neuropsiquiátricas

COORDENAÇÃO

Francisco Cardoso e Ylmar Correa Neto

COMPOSIÇÃO

João Santos Pereira, Roberto César Pereira do Prado
Guilherme Gustavo Riccioppo Rodrigues,
Antonio Lúcio Teixeira Jr.

Tratamento das complicações neuropsiquiátricas

COORDENAÇÃO

Francisco Cardoso
Ylmar Correa Neto

COMPOSIÇÃO

João Santos Pereira
Roberto César Pereira do Prado
Guilherme Gustavo Riccioppo Rodrigues
Antonio Lúcio Teixeira Jr.

INTRODUÇÃO

A descrição original da doença de Parkinson (DP) por James Parkinson¹ enfatizava a presença de aspectos motores, em especial tremor. Posteriormente, foi definido que bradicinesia é o critério motor indispensável, por sua correlação com deficiência de dopamina². Nos últimos anos, porém, há volumosa literatura que chama a atenção para a presença de manifestações não-motoras. O chamado Estudo de Sydney teve como objetivo fazer seguimento longitudinal de coorte de portadores de DP, verificando o efeito de diferentes regimes terapêuticos. No entanto, graças ao seu desenho, foi possível verificar aspectos importantes da história natural de parkinsonianos tratados conforme padrões contemporâneos. Ao fim do período de observação, demonstrou-se que, se por um lado, flutuações e discinesias relacionadas a levodopa estavam presentes em, respectivamente, 96 e 94% dos pacientes, essas complicações eram incapacitantes em apenas 12% dos indivíduos. Em contraste, alucinações foram registradas em 50% dos pacientes, além de existirem em número apreciável de sujeitos outras complicações não-motoras como sonolência excessiva diurna (79%), demência (48%), incontinência urinária (41%) e hipotensão postural sintomática (35%)³. Conclusões não muito diversas foram encontradas em investigação de mais de 1000 pacientes com DP na Itália, o chamado Estudo PRIAMO⁴. Nesta pesquisa, sintomas não-motores foram identificados em 98,6% dos pacientes, com média de 7,8 sintomas por indivíduo. Mais uma vez, problemas neuropsiquiátricos, como ansiedade, foram muito comuns. A conclusão desses estudos é que há grande relevância clínica, tanto pela frequência

como pela morbidade, dos problemas não-motores de natureza neuropsiquiátricas na DP. Uma questão de interesse acadêmico e não resolvida no momento é a patogênese dos sintomas não-motores. A teoria que exhibe maior popularidade é a hipótese de Braak. Conforme estudo desse autor e seus colegas, a DP teria início nas porções caudais do tronco encefálico e nos núcleos olfatórios do telencéfalo, apenas posteriormente estendendo-se à parte compacta da substância negra. No primeiro momento, os pacientes teriam apenas hiposmia e/ou constipação intestinal. No futuro, com o espalhamento das lesões anátomo-patológicas para o neocórtex, quadros de alucinação e demência ocorreriam⁵. Há problemas nessa teoria, pois ela se baseia fundamentalmente na distribuição de corpos de Lewy e não de morte neuronal. Atualmente, muitos pensam que aquelas inclusões têm efeito protetor e não tóxico aos neurônios. Além disso, é incerto se todos, ou mesmo apenas a maioria dos pacientes com DP evoluem de mesmo modo⁶.

Nas seções que se seguem, serão apresentados resultados de revisão sistemática feita pelo grupo referentes aos seguintes tópicos: depressão, ansiedade, psicose e síndrome de desregulação dopaminérgica. Um documento recente produzido pela American Academy of Neurology é fonte importante de recomendações nessa área⁷.

DEPRESSÃO

Quais tratamentos são eficazes para a depressão associada à DP? Depressão é uma das principais manifestações neuropsiquiátricas na DP, afetando entre 40 e 50% dos pacientes. Estima-se que a frequência de depressão maior, de depressão menor e de distímia seja de 17, 22 e 13%, respectivamente⁸. Além do sofrimento subjetivo, a depressão está associada a comprometimento da qualidade de vida e do funcionamento motor e cognitivo dos pacientes⁹.

O diagnóstico de depressão associada à DP é complexo, visto que pode ocorrer considerável superposição de sintomas entre as duas condições, como lentificação psicomotora, redução da expressão afetiva, alterações do apetite, do sono e de funções cognitivas⁹.

Para o diagnóstico clínico da depressão associada à DP, vêm sendo empregados inventários de sintomas, como o Inventário de Depressão de Beck (BDI), e escalas que exigem experiência em sua aplicação, como a Escala de Depressão de Hamilton e a Escala de Depressão Montgomery-Asberg. Segundo a Academia Americana de Neurologia, esses instrumentos podem ser úteis na identificação da depressão associada à DP¹⁰. No sentido de validar os instrumentos para a população brasileira, dois estudos independentes (Classe III) foram realizados, sugerindo que o escore de 18 no BDI

identificaria casos de depressão maior associada à DP^{11,12}. Ressalta-se que esse valor difere significativamente do escore de 13, proposto pela Academia Americana de Neurologia¹⁰. Estabeleceu-se a validade da Escala de Auto-Preenchimento para Depressão de Zung para a identificação de depressão associada à DP¹³ (Classe I). Assim, para pacientes brasileiros com DP, o Inventário de Depressão de Beck e a Escala de Auto-Preenchimento para Depressão de Zung são possivelmente úteis para a triagem de depressão.

Três revisões sistemáticas, embora divergindo quanto aos estudos incluídos, concordam que os dados sobre a eficácia de qualquer estratégia antidepressiva na DP são insuficientes¹⁴⁻¹⁶. Em 2009, foi publicado estudo duplo-cego controlado com placebo na depressão associada à DP, comparando a eficácia e a segurança da nortriptilina (até 75 mg/dia) e da paroxetina (até 37,5 mg/dia)¹⁷ (Classe I). A nortriptilina mostrou-se eficaz no tratamento da depressão associada à DP (NNT=3,5), sendo seu efeito superior ao placebo e à paroxetina. O efeito terapêutico da paroxetina foi comparável ao do placebo. Apesar da inexistência de diferença estatisticamente significativa, pacientes tratados com nortriptilina apresentaram maior número de efeitos colaterais anticolinérgicos. Esses dados corroboram estudos prévios, controlados com placebo, que indicaram eficácia dos antidepressivos tricíclicos na depressão associada à DP (Classe II¹⁸; Classe I¹⁹) e ausência de efeito dos inibidores seletivos de recaptura da serotonina (Classe I²⁰; Classe II²¹). Ressalta-se que, no estudo de Devos et al.¹⁹, a eficácia do citalopram foi comparável à da desipramina.

Não há evidências suficientes da eficácia de outras modalidades terapêuticas, como estimulação magnética transcraniana, eletroconvulsoterapia ou psicoterapia, bem como outros agentes farmacológicos, inclusive agonistas dopaminérgicos e antidepressivos de ação dual.

Conclusões: Nortriptilina e desipramina são provavelmente eficazes no tratamento da depressão associada à DP (Nível B). Embora apresentem um perfil mais favorável de efeitos colaterais, não há evidências suficientes da eficácia dos inibidores seletivos de recaptura da serotonina.

Contexto clínico: É boa prática clínica iniciar o manejo da depressão associada à DP com otimização da terapêutica antiparkinsoniana. Os dados de eficácia contrastam sobremaneira com o observado na prática, em que os inibidores seletivos da recaptura de serotonina são considerados por neurologistas os antidepressivos de primeira linha no tratamento da depressão na DP^{22,23}. Isso reflete, em parte, a segurança relacionada ao seu uso em contraposição ao perfil menos favorável de efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos, que incluem efeitos anticolinérgicos e cardíacos. Outros

antidepressivos podem ser interessantes em contextos clínicos específicos. A mirtazapina, por exemplo, pode ser útil no manejo de pacientes com DP com depressão e anorexia, pois seu efeito colateral de aumentar o peso tem utilidade clínica nesse cenário²⁴.

Recomendação: Em nosso meio, nortriptilina é o medicamento com mais evidência de eficácia para tratar a depressão associada à DP. Entretanto, deve-se ter cautela com seus efeitos colaterais anticolinérgicos. Não há evidências suficientes para sustentar ou refutar o uso de outras drogas ou modalidades terapêuticas.

ANSIEDADE

Quais tratamentos são eficazes para a ansiedade associada à DP? Sintomas relacionados aos transtornos de ansiedade são frequentes em pacientes com DP, sendo relatados em 51% dos 450 pacientes do estudo francês DoPa-MiP (utilizando a escala HADS-A)²⁵, 55,5% dos 1072 pacientes do estudo italiano PRIAMO²⁶ e 68,8% dos 1351 pacientes do estudo espanhol TRAPÉCIO (utilizando o Inventário Neuropsicológico)²⁷.

Aplicando critérios do DSM IV-R, a prevalência de transtornos de ansiedade em um grupo de 127 pacientes com DP sem demência foi de 49%, sendo o transtorno de ansiedade não especificado o mais comum (30%), seguido de fobias específicas (24%), síndrome do pânico (10%) e fobia social^{32,33}. Neste estudo 20% dos pacientes apresentaram dois ou mais transtornos de ansiedade²⁸.

Apesar de frequentes e com significativo impacto na qualidade de vida dos pacientes²⁹, tanto o diagnóstico quanto o tratamento dos transtornos de ansiedade foram pouco avaliados até o momento. Uma análise crítica de sete escalas de quantificação de ansiedade, já utilizadas em estudos com parkinsonianos, salienta que nenhuma delas foi especificamente validada nesta subpopulação³⁰.

Recomendação recente da Academia Americana de Neurologia limita-se a estabelecer que as evidências são insuficientes para sustentar ou não o uso de levodopa no tratamento de ansiedade na DP³¹. Especificamente em relação ao uso de levodopa, é necessário salientar que a ansiedade é considerada uma das manifestações não motoras da flutuação de final de dose^{32,33}. Utilizando-se a Escala de Ansiedade de Spielberger, sintomas de ansiedade são mais intensos no período *off*³⁴. A infusão endovenosa de levodopa em 8 pacientes com flutuação motora mostrou redução de ansiedade e melhora do humor, sem contudo atingir significância estatística (Classe IV³⁵). Um estudo duplo cego cruzado, comparando levodopa de

liberação imediata com levodopa de liberação lenta em 14 pacientes, a metade deles com flutuação de final de dose, mostrou melhora da ansiedade através de uma escala de análise visual apenas quando os flutuadores utilizaram levodopa de liberação imediata (Classe III³⁶).

De forma geral, todavia, encontramos a avaliação do efeito ansiolítico de diversos tratamentos utilizados no complexo rol de transtornos neuropsiquiátricos da DP. Frequentemente avaliações qualitativas de sintomas de ansiedade são objetivos secundários de tratamentos na DP, fora do contexto exclusivo de transtornos de ansiedade. Assim, a título de exemplo, em um estudo comparativo entre nortriptilina, paroxetina de liberação lenta e placebo em pacientes com depressão associada à DP observou-se redução de sintomas ansiosos no grupo que utilizou nortriptilina tanto em comparação com o grupo placebo como com o grupo da paroxetina de liberação lenta. A resposta no grupo da paroxetina de liberação lenta não foi superior à observada no grupo placebo (Classe II³⁷). Outro estudo, aberto e com 10 pacientes avaliando o citalopram também no contexto de DP e depressão, observou melhora na Escala de Ansiedade de Hamilton (Classe IV³⁸). Mesmo o uso de estimulação cerebral profunda bilateral do núcleo subtalâmico com objetivo primário de controle motor, mostrou redução de sintomas de ansiedade como desfecho secundário (Classe IV³⁹). Considerando o número restrito de pacientes avaliados e as dificuldades metodológicas, a transferência destes resultados para pacientes com DP e diagnóstico de transtornos de ansiedade permanece incerta.

Embora usados com alguma frequência em pacientes com DP (cerca de 22% dos participantes do estudo TRAPÉCIO²⁷), muitas vezes com indicação para os transtornos do sono, não há estudos avaliando a eficácia de ansiolíticos nos transtornos de ansiedade na DP.

Conclusões: Não há estudos que investigaram primariamente o tratamento dos transtornos de ansiedade na DP. Possivelmente, a nortriptilina reduz sintomas ansiosos em pacientes com depressão associada à DP (Nível C).

Contexto clínico: É boa prática clínica iniciar o manejo de sintomas ansiosos associados à DP otimizando o tratamento antiparkinsoniano, especialmente o controle das flutuações relacionadas à levodopa. O uso de antidepressivos possivelmente é útil no controle de sintomas ansiosos em pacientes com DP. Benzodiazepínicos podem ser utilizados transitoriamente no controle de sintomas ansiosos. Cautela é necessária, no entanto, frente ao risco aumentado de quedas e deterioração cognitiva⁴⁰.

Recomendação: Em nosso meio, nortriptilina é o medicamento com mais evidência de eficácia para tratar sintomas ansiosos na depressão associada à

DP. Entretanto, deve-se ter cautela com seus efeitos colaterais anticolinérgicos. Não há evidências suficientes para sustentar ou refutar o uso de outras drogas ou modalidades terapêuticas no tratamento de ansiedade associada à DP.

PSICOSE

Quais tratamentos são eficazes para a psicose associada à DP? A psicose, caracterizada pela presença de alucinações e/ou delírios, é frequente na DP, acometendo cerca de 50% dos pacientes em algum momento de sua doença^{40,41}. É uma manifestação potencialmente grave, relacionando-se a maior risco de internação em asilo⁴² e morte⁴³. Os neurolépticos de primeira geração (por exemplo, haloperidol e clorpromazina) apresentam maior afinidade por receptores dopaminérgicos do tipo D₂, sendo contra-indicados em pacientes com DP. Os antipsicóticos de segunda geração (risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, ziprasidona e aripiprazole) em geral bloqueiam receptores D₂ de forma mais fraca, o que lhes confere um menor risco de efeitos extrapiramidais e um possível lugar no tratamento da psicose na DP⁴⁴.

Em relação à clozapina, estudos não controlados sugerem que a droga leva a bom controle dos sintomas psicóticos sem piora do parkinsonismo (Classe IV⁴⁵⁻⁵⁷). Os estudos controlados com placebo confirmaram a observação de que doses baixas de clozapina (até 50 mg/d) são eficazes no controle dos sintomas psicóticos associados à DP (Classe III^{58,59}; Classe I⁶⁰). A frequência de efeitos colaterais foi similar à do grupo placebo, exceto em um estudo, cujo número de pacientes era pequeno (n=6) e as doses utilizadas foram consideravelmente maiores⁵⁸. Um ponto importante a ser considerado nos pacientes que recebem a clozapina é o risco de agranulocitose. De acordo com a Agência de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA), a incidência anual de agranulocitose com o uso de clozapina é de 1,3%, o que explica a decisão desse órgão de obrigar a realização de contagem de glóbulos brancos semanais nos primeiros 6 meses de prescrição, quinzenais nos 6 meses seguintes e mensais após o primeiro ano de uso. A agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) sugere que se mantenha a periodicidade de exames hematológicos conforme recomenda o FDA.

Quanto à quetiapina, os estudos não controlados demonstram melhora do quadro psicótico (Classe IV⁶¹⁻⁶⁸), exceto em um estudo (Classe IV⁶⁹). Por outro lado, os estudos controlados com placebo⁷⁰⁻⁷² revelaram ausência de superioridade da quetiapina (Classe II^{70,71}; Classe III⁷²). Destes trabalhos, apenas um evidenciou piora do parkinsonismo, ocorrendo em 13% dos pacientes⁶⁴. Há dois estudos comparando quetiapina e clozapina que

demonstram eficácia similar (Classe II^{73,74}). Esses resultados devem ser encarados com cuidado pois comparam duas drogas ativas sem grupo placebo.

Estudos não controlados utilizando a olanzapina no tratamento de sintomas psicóticos na DP são controversos (Classe IV⁷⁵⁻⁷⁷). Já os estudos controlados demonstram consistentemente que a olanzapina piora os sintomas parkinsonianos (Classe II⁷⁸⁻⁸⁰). O uso da risperidona no tratamento da psicose na DP foi associado a piora do parkinsonismo em estudos não controlados (Classe IV^{81,82}). Um estudo controlado com clozapina sugere igual eficácia e perfil de efeitos colaterais entre as duas drogas, porém deve-se considerar o baixo número de pacientes que completaram este estudo (n=7) e o potencial viés de estudos sem grupo placebo (Classe IV⁸³). Há apenas estudos não controlados e com pequeno número de pacientes que avaliaram a eficácia e segurança da ziprasidona e do aripiprazole no tratamento da psicose associada à DP (Classe IV⁸⁴⁻⁸⁸). Não é possível estabelecer conclusões sobre eficácia ou segurança desses medicamentos. O mesmo pode ser afirmado sobre o uso de drogas anticolinesterásicas como donepezila (Classe IV⁸⁹) e rivastigmina (Classe IV⁹⁰).

Conclusões: A clozapina é provavelmente eficaz no tratamento da psicose na DP (Nível B). A quetiapina provavelmente não apresenta eficácia superior ao placebo no tratamento da psicose associada à DP (Nível B). A olanzapina é provavelmente deletéria para o paciente com psicose associada à DP pelo risco de piora motora (Nível B). Não é possível estabelecer recomendação quanto à eficácia e segurança de risperidona, ziprasidona, aripiprazole e agentes anticolinesterásicos no tratamento dos sintomas psicóticos da DP (Nível U).

Contexto clínico: A primeira medida no tratamento da psicose associada à DP deve ser a suspensão ou redução de medicamentos que sabidamente têm maior potencial em desencadear sintomas psicóticos, como biperideno, selegilina, amantadina e agonistas dopaminérgicos. Essa decisão deve ser individualizada conforme o julgamento clínico. Nos casos de início recente, principalmente quando associados a confusão mental, flutuações da atenção e alteração do ciclo sono-vigília, faz-se necessário investigação de causas clínicas que possam estar desencadeando esse quadro, como infecções ou distúrbios hidroeletrólíticos. Apenas quetiapina e clozapina não pioram parkinsonismo. Mesmo com estudos controlados revelando que a quetiapina não difere de placebo, pela sua facilidade de uso a maioria dos clínicos opta por inicialmente prescrevê-la na abordagem inicial do parkinsoniano com psicose. Não havendo resposta satisfatória, a quetiapina pode ser substituída pela clozapina.

Embora o nível de evidência seja variável, a experiência clínica aponta que olanzapina, risperidona e aripiprazole não devem ser utilizadas para tratar psicose associada à DP em virtude de exacerbarem sintomas motores.

Por fim, deve-se considerar a elevação do risco cardiovascular associada ao uso prolongado de antipsicóticos em idosos, particularmente em pacientes com doença cérebro-vascular instalada. Por esse motivo, essa informação deve ser discutida com pacientes e familiares e o uso das drogas em questão deve ser limitado ao menor tempo possível⁹¹.

Recomendação: Clozapina é o medicamento com evidência de mais eficácia para tratar a psicose associada à DP. Entretanto, deve-se fazer monitoração hematológica e ter cautela com seus outros efeitos colaterais. É provável que quetiapina não seja superior a placebo. A olanzapina é provavelmente deletéria.

SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Quais tratamentos são eficazes para a síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD)? A SDD se caracteriza pela compulsão para ingerir medicação dopaminérgica, mesmo sem necessidade para tal, ocasionando auto-administração de doses extras, além de comportamentos motores estereotipados, repetitivos e complexos, denominados “punding”⁹²⁻⁹⁶. Durante o efeito máximo da medicação, podem surgir manifestações de hipomania com sentimentos de euforia, onipotência ou grandiosidade, enquanto sua retirada induz a disforia, caracterizada por tristeza, lentidão psicomotora, fadiga ou apatia⁹². Os transtornos do controle do impulso podem associarem-se à SDD, sendo caracterizados por vício em jogos de azar, compulsão para compras e alimentação e hipersexualidade⁹²⁻⁹⁵. As drogas dopaminérgicas, principalmente em altas doses havendo predominância dos agonistas dopaminérgicos, principalmente o pramipexole, pergolida e ropinorole⁹⁶⁻⁹⁸.

Não existem estudos controlados do tratamento da SDD. Relatos de caso sugerem que essa condição pode ser abordada com redução da dose dopaminérgica da medicação ou mesmo sua retirada ou troca (Classe IV^{99,100}). Outras opções terapêuticas incluem uso de amantadina, antipsicóticos atípicos ou mesmo estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou globo pálido (Classe IV¹⁰¹⁻¹⁰⁶).

Conclusões: Não há estudos controlados investigando o tratamento da SDD (Nível U).

Contexto clínico: Baseados nos relatos de caso e na boa prática clínica, recomenda-se a redução ou mesmo retirada de drogas dopaminérgicas no

manejo da SDD. No sub-grupo de pacientes com SDD e transtornos de controle de impulso, sugere-se a suspensão de agonistas dopaminérgicos¹⁰⁷.

Recomendação: Não há evidências suficientes para sustentar ou refutar quaisquer modalidades terapêuticas na SDD. No entanto, a boa prática clínica recomenda a redução ou suspensão de drogas dopaminérgicas.

REFERÊNCIAS

1. Parkinson J. An Essay on Shaking Palsy. London, 1817.
2. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-2066.
3. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20(2):190-199.
4. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, PRIAMO study group. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(11):1641-1649.
5. Braak H, Del Tredici K, Rub 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.
6. Burke R. Evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease: introduction to a panel presentation. *Mov Disord* 2010;25(S1):S76-S77.
7. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931.
8. Reijnders JS, Ehart U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183-189.
9. Kummer A, Teixeira AL. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:903-939.
10. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996-1002.
11. Silberman CD, Laks J, Capitaó CF, Rodrigues CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:407-411.
12. Tumas V, Rodrigues GG, Farias TL, Crippa JA. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:152-156.
13. Chagas MH, Tumas V, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Sousa JP, Rodrigues GG, Santos Filho A, Crippa JA. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:42-45.
14. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003465.

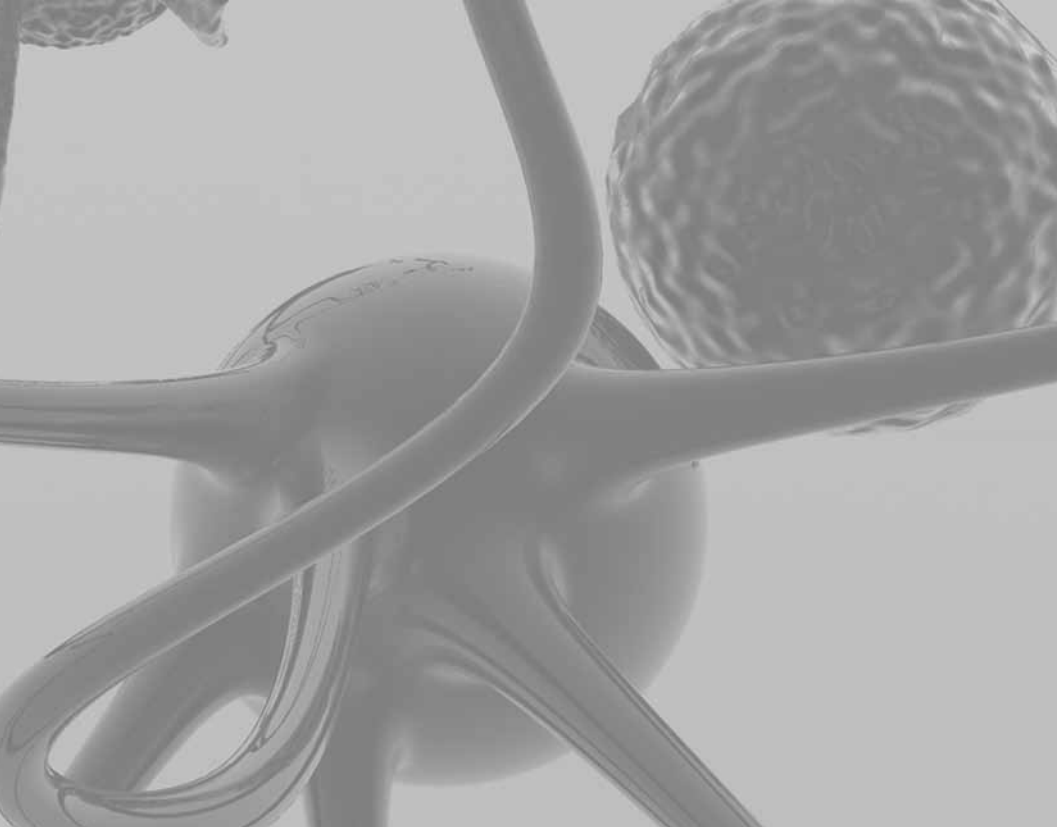
15. Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:281-286.
16. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005;20:1161-1169.
17. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-892.
18. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-219.
19. Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23:850-857.
20. Wermuth L, Sorensen PS, Timm B, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nordic J Psychiatry* 1998;52:163-169.
21. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:552-554.
22. Chen P, Kales HC, Weintraub D, Blow FC, Jiang L, Mellow AM. Antidepressant treatment of veterans with Parkinson's disease and depression: analysis of a national sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:161-165.
23. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* 2006;175:1545-1552.
24. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; MANGA (Meta-Analysis of New Generation Antidepressants) Study Group. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010;24(1):35-53.
25. Nègre-Pagès L, Grandjean H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Fourrier A, Lépine JP, Rascol O, DoPaMiP Study Group. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPAMiP Study. *Mov Disord* 2010;25:157-166.
26. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
27. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sánchez C, Gironell A, Trapecio Group Study: prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008;23:1889-1896.
28. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SG, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Rabins PV, Weiss HD, Marsh L. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1333-1338.
29. Rahman S, Griffin HJ, MA, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of Life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008;23:1428-1434.
30. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:2015-2025.

31. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2010;74:924-931.
32. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175-2186.
33. Goetz CG. New Developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S104-S109.
34. Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:501-506.
35. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:1757-1760.
36. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Barbanj M, Gironell A, Pagonabarraga J, García-Sánchez C. Acute effects of immediate and controlled-release levodopa on mood in Parkinson's disease: a double-blind study. *Mov Disord* 2007;22:62-67.
37. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-892.
38. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsych Clin N* 2004;16:315-319.
39. Witt K, Daniels C, Rei J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7:605-614.
40. Hartikainen S, Lönnroos E. Systematic review: use of sedatives and hypnotics, antidepressants and benzodiazepines in older people significantly increases their risk of falls. *Evid Based Med* 2010 Apr;15(2):59.
41. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.
42. 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;48:938-942.
43. Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002;59(11):1708-1713.
44. Lieberman JA, Tasman A. *Handbook of Psychiatric drugs*. John Wiley and Sons. West Sussex. England. 2006:3.
45. Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985;235(1):60-64.
46. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39(9):1219-1221.
47. Roberts HE, Dean RC, Stoudemire A. Clozapine treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1(2):190-192.
48. Pfeiffer RF, Kang J, Graber B, Hofman R, Wilson J. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5(3):239-242.
49. Wolk SI, Douglas CJ. Clozapine treatment of psychosis in Parkinson's disease: a report of five consecutive cases. *J Clin Psychiatry* 1992;53(10):373-376.
50. Chacko RC, Hurley RA, Harper RG, Jankovic J, Cardoso F. Clozapine for acute and maintenance treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7(4):471-475.

51. Wagner ML, Defilippi JL, Menza MA, Sage JI. Clozapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: chart review of 49 patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(3):276-280.
52. Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997;20(3):204-209.
53. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, O'Brien CF, LeWitt PA, Koller WC. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998;13(3):377-382.
54. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K, Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord* 2001;16(1):135-139.
55. Klein C, Gordon J, Pollak L, Rabey JM. Clozapine in Parkinson's disease psychosis: 5-year follow-up review. *Clin Neuropharmacol* 2003;26(1):8-11.
56. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, Durif F, Bourdeix I. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):689-695.
57. Gomide L, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3B):611-614.
58. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard FR, Remick R, Calne S, Calne DB. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990;40(5):832-834.
59. The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The Lancet* 1999;353:2041-2042.
60. Parkinson Study Group. 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):757-763.
61. Parsa MA, Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(2):216-219.
62. Menza MM, Palermo B, Mark M. Quetiapine as an alternative to clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11(3):141-144.
63. Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(3):484-487.
64. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002;17(4):676-681.
65. Wijnen HH, van der Heijden FM, van Schendel FM, Tuinier S, Verhoeven WM. Quetiapine in the elderly with parkinsonism and psychosis. *Eur Psychiatry* 2003;18(7):372-373.
66. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003;18(5):510-514.
67. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LS, Jou HC, Yeung PP. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(1):29-35.
68. Prohorov T, Klein C, Miniovitz A, Dobronevsky E, Rabey JM. The effect of quetiapine in psychotic Parkinsonian patients with and without dementia: an open-labeled study utilizing a structured interview. *J Neurol* 2006;253(2):171-175.
69. Targum SD, Abbott JL. Efficacy of quetiapine in Parkinson's patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):54-60.
70. Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-con-

- trolled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(8):958-963.
71. 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):313-318.
 72. Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2009;5:327-332.
 73. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, Basile G, Di Raimondo G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27(4):153-156.
 74. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(6):331-337.
 75. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(4):1085-1087.
 76. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11(3):392-394.
 77. Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001;42(6):477-481.
 78. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55(6):789-794.
 79. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52(5):438-445.
 80. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17(5):1031-1035.
 81. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord* 2000;15(2):301-304.
 82. 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): 1230-1237.
 83. Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12(3):364-369.
 84. Oechsner M, Korchounov A. Parenteral ziprasidone: a new atypical neuroleptic for emergency treatment of psychosis in Parkinson's disease? *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(3):203-205.
 85. Shiah IS, Lin CL, Mao WC, Luu SU. Ziprasidone in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Eur Psychiatry* 2006;21(8):578-579.
 86. Schindehutte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(2):188-191.
 87. López-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J. Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(3):421-422.
 88. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, Carson WH, Marcus RN. 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):2078-2081.
 89. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(2):107-110.

90. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16(6):1171-1174.
91. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-235.
92. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595-604.
93. Lader M. Antiparkinsonian medication and pathological gambling. *CNS Drugs*. 2008; 22(5):407-416.
94. Wolters ECH, Van der Werf YD, Van den Heuvel AO. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol* 2008;255(Suppl 5):48-56.
95. Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol* 2009;20(5-6):363-379.
96. Wong SH, Cowen Z, Allen EA, et al, Internet gambling and other pathological gambling in Parkinson's disease: a case series. *Mov Disord* 2007;22(4):591-593.
97. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21(4):524-529.
98. Lester J., González-Alemán G, Ramírez CZ, et al. Juego patológico relacionado con el uso de pramipexol em la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2006;43(5):316-318.
99. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Derkinderen P, et al, Pathological gambling secondary to dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Psychiatry Research* 2006;144:241-244.
100. Avanzi M, Uber E, Bonfá F. Pathological gambling in two patients on dopamine replacement therapy for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2004;25:98-101.
101. Kashihara K, Imamura T. Amantadine may reverse punning in Parkinson's disease: observation in a patient. *Mov Disord* 2008;23(1):129-130.
102. Odiyoor M, Kobylecki C, Hackett RJ, Silverdale MA, Kellett MW. Pramipexole and gender identity disorder: expanding the phenotype of hypersexuality in Parkinson's disease *Mov Disord* 2009;24(16):2434-2435.
103. Miwa H, Kondo T. Increased writing activity in Parkinson's disease: a punning-like behavior? *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:323-325
104. Fasano A, Elia AE, Soleti F, et al. Punning and computer addiction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(8):1217-1218.
105. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2006;21(11):1941-1946.
106. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, Lees AJ, O'Sullivan DJ, Peppard RF, Rodrigues JP, Schrag A, Silberstein P, Tisch S, Evans AH. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16(9):1148-1152.
107. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: across-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010 May;67(5):589-595.



Tratamento da demência na doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Vitor Tumas e Mônica Santoro Haddad

COMPOSIÇÃO

Ricardo Nitrini, Paulo Caramelli,
Marcus Vinicius Della Coletta,
Maria Sheila Guimarães Rocha

Tratamento da demência na doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Vitor Tumas

Mônica Santoro Haddad

COMPOSIÇÃO

Ricardo Nitrini

Paulo Caramelli

Marcus Vinicius Della Coletta

Maria Sheila Guimarães Rocha

INTRODUÇÃO

A prevalência de demência em pacientes com doença de Parkinson (DP) é cerca de seis vezes maior do que na população geral e os estudos apontam para uma taxa geral de prevalência de demência em torno de 25-30%. Esses números aumentam progressivamente com a idade e o tempo de duração da doença, alcançando índices em torno 80% em pacientes com idade avançada.

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de demência na doença de Parkinson (DDP) são: idade avançada, gravidade do parkinsonismo e o aparecimento de comprometimento cognitivo leve. A demência proporciona uma perda adicional na qualidade de vida do paciente e especialmente dos seus parentes e cuidadores, e aumenta a morbimortalidade dos pacientes.

As bases patológicas da perda cognitiva na DP são múltiplas. A depleção de dopamina no estriado compromete o funcionamento das alças subcorticais que influenciam o funcionamento do córtex frontal, a perda de células no núcleo basal de Meynert promove depleção colinérgica cortical e consequentemente perda cognitiva, além do desenvolvimento de anormalidades corticais com a formação de corpos de Lewy. Além disso, o aparecimento concomitante de patologia semelhante à da doença de Alzheimer também pode colaborar para a ocorrência das manifestações cognitivas na DP.

Os tratamentos disponíveis para tratar a DDP são limitados até esse momento. As drogas mais utilizadas para tratar outras formas de demência poderiam teoricamente beneficiar os pacientes com DP. O fato de que na DP há déficit colinérgico cortical acentuado e até maior que o observado

na doença de Alzheimer, sugere que o uso de drogas colinérgicas possa trazer benefício clínico a esses pacientes. Um dos motivos do receio inicial para utilizar essa classe de drogas nos pacientes com DP foi a ideia de que elas poderiam piorar o quadro motor parkinsoniano.

As drogas antiglutamatérgicas, que também são usadas para tratar demência, poderiam ser úteis no tratamento das alterações cognitivas da DP.

Um dos pontos cruciais desse tema é a discussão sobre os métodos e critérios utilizados para diagnosticar a DDP. A maioria dos estudos até aqui utilizou os critérios de diagnóstico do DSM-IV para *demência por outra condição médica geral*. Além de preencher os critérios de diagnóstico, muitos autores ainda exigiam que o paciente apresentasse desempenho anormal num teste cognitivo global simplificado como o mini-exame do estado mental (MEEM) para definirem o diagnóstico. Recentemente foi publicado por um grupo de especialistas, critérios específicos para o diagnóstico da DDP. Infelizmente, tanto os critérios do DSM-IV, quanto os recentemente propostos não foram definitivamente validados.

Nessas condições, em que é evidente a urgência para definir formas eficazes de tratamento para a DDP, realizamos uma análise sistemática da literatura recente baseada na seguinte pergunta:

EXISTEM ESTUDOS SOBRE MÉTODOS FARMACOLÓGICOS E NÃO-FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS PARA TRATAR A DEMÊNCIA NA DP?

Para responder a essa questão fizemos uma pesquisa na base de dados “MEDLINE”, utilizando os termos: “*Parkinson*”, “*dementia*”, “*treatment*”, e avaliamos os estudos publicados entre os anos de 2000 e março de 2010. Foram encontrados na pesquisa inicial 1221 artigos. Definimos como objetivo principal procurar por qualquer estudo clínico realizado em pacientes com DDP que tivesse testado qualquer tipo de intervenção para tratar os problemas cognitivos desses pacientes. Numa análise inicial de todos os títulos desses estudos, selecionamos 133 para analisarmos seus resumos. Dessa segunda avaliação, selecionamos 45 artigos para serem lidos na íntegra, já que pudemos excluir aqueles que não eram certamente intervenções terapêuticas através do resumo. Desses 45 artigos analisados individualmente, havia 21 artigos que eram estudos de intervenção para tratar demência em pacientes com DP.

Desses 21 artigos havia:

- 6 estudos que utilizaram donepezil, sendo que em um deles alguns pacientes foram tratados com tacrina.
- 2 estudos que utilizaram galantamina.

- 10 estudos que utilizaram rivastigmina, sendo que em um deles alguns pacientes foram tratados com donepezil.
- 3 estudos que utilizaram memantina.

Não foi encontrado nenhum estudo clínico sobre intervenções não-farmacológicas para tratar demência em pacientes com DP.

O próximo passo foi dividir esses 21 artigos¹⁻²¹ entre os seis participantes do grupo que foram designados para analisar esse tema. Cada artigo foi lido por pelo menos dois especialistas e todos eles foram analisados e classificados segundo as recomendações da Academia Americana de Neurologia em uma reunião final com a presença de todos. A classificação foi definida por consenso e unanimidade entre os especialistas. Os resultados estão descritos abaixo.

ESSAS DROGAS SÃO EFICAZES E SEGURAS PARA TRATAR A DEMÊNCIA NOS PACIENTES COM DP?

Estudos com donepezil

- Dos sete estudos que utilizaram o donepezil, um estudo foi classificado como Classe I e seis estudos como Classe IV.
- O estudo de Ravina et al.², que foi classificado como Classe I, consiste em ensaio clínico cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo, que incluiu 22 pacientes, e que utilizou uma dose diária de 5-10 mg de Donepezil para tratar os pacientes por 10 semanas. O desfecho primário do estudo era a escala cognitiva *Alzheimer's disease Assessment Scale Cognitive Subscale* (ADAScog). Vários outros desfechos foram avaliados. Como resultado, não foi observada melhora na escala ADAScog, porém houve significativa melhora no escore do MEEM e numa escala de impressão clínica global subjetiva (*Clinical Global Impression of Change, CGIC*).
- 3/4 dos estudos classificados como Classe IV que também usaram o MEEM como desfecho cognitivo também mostraram benefício significativo do tratamento.
- Nesses sete estudos os efeitos colaterais da droga foram em geral leves, mas mais frequentes que nos grupos que tomaram placebo. Entretanto, ocorreram raros casos com eventos adversos graves que não puderam ser claramente associados ao medicamento em questão.
- A maioria dos estudos não mostrou melhora nos sintomas comportamentais, nem piora nos sintomas motores parkinsonianos

Conclusão: Nível de evidência U, os dados são insuficientes para definir se o donepezil é eficiente para tratar a demência na DP.

Nota: Embora exista um estudo Classe I que mostrou melhora no escore do MEEM, esse não era o teste escolhido como desfecho primário, por isso o resultado final do estudo foi classificado como inconclusivo.

Estudos com galantamina

- Os dois estudos que utilizaram a galantamina foram classificados como Classe IV.
- Os efeitos colaterais foram em geral leves, mas houve relato de eventos adversos graves, porém sem comprovada relação com o uso da droga em questão.
- Os pacientes tratados não apresentaram piora dos sintomas motores parkinsonianos

Conclusão: Nível de evidência U: os dados são insuficientes para definir se a galantamina é eficiente para tratar a demência na DP.

Estudos com rivastigmina

- Dos 10 estudos que utilizaram a rivastigmina: 5 eram sub-análises de um dos estudos principais e foram excluídos da análise final, 1 foi classificado como Classe II, 1 como Classe III e 3 como Classe IV .
- O estudo de Emre et al.¹¹, que foi classificado como Classe II, é um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 541 pacientes divididos numa proporção de 2:1 para os tratamentos com rivastigmina e placebo respectivamente. A dose média da medicação foi de 9 mg/dia, o tratamento perdurou por 24 semanas, e os desfechos primários foram: a escala cognitiva ADAScog, e a escala de impressão geral: *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician's Global Impression of Change* (ADCS-CGIC)
- Como resultado, houve melhora significativa no desempenho dos pacientes tratados com a droga na escala ADAS-cog, na ADCS-CGIC, no MEEM, nos testes de fluência verbal e de atenção e no teste do desenho do relógio. Também houve melhora nos escores de uma escala de sintomas comportamentais (Inventário Neuropsiquiátrico) e numa escala de atividades da vida diária (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living scale, ADCS-ADL*)
- Esse estudo não foi classificado como Classe I porque o número de pacientes que saiu do estudo foi superior a 20%, o que compromete a sua qualidade.
- Os demais estudos avaliados mostraram resultados convergentes aos desse estudo melhor classificado.

- Nesses estudos os efeitos colaterais da droga foram em geral leves, mas mais frequentes que nos grupos que tomaram placebo. Entretanto, ocorreram raros casos com eventos adversos graves que não puderam ser claramente associados ao medicamento em questão.
- A maioria dos estudos não mostrou piora nos sintomas motores parkinsonianos.

Conclusão: Nível de evidência C: a droga é possivelmente efetiva para tratar demência em pacientes com DP.

Estudos com memantina

- Dos 3 estudos que utilizaram a memantina, 1 estudo foi classificado como Classe II, 1 estudo como Classe III e 1 estudo como Classe IV .
- O estudo de Aarsland et al.¹⁶, que foi classificado como Classe II, é um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 40 pacientes, que foram tratados com placebo ou memantina (20 mg/dia) por um período de 24 semanas. O desfecho primário era uma escala de impressão geral de mudança (CGIC). Como resultado, houve melhora significativa segundo a escala CGIC, além de ocorrer melhora também no MEEM e no AQT. Não houve melhora nos sintomas comportamentais (Inventário Neuropsiquiátrico), numa escala de atividades da vida diária e no *quick test of cognitive speed* .
- Nesse estudo, o número incluído de 40 pacientes com DDP foi considerado como representativo, por isso a classificação do estudo como Classe II.
- Os outros dois estudos não mostraram melhora global na cognição, mas um deles mostrou melhora significativa em um teste de funções frontais (*Frontal Assessment Battery*, FAB)
- Os eventos adversos nesses estudos foram mínimos e leves
- Não houve relato de piora dos sintomas motores parkinsonianos

Conclusão: Nível de evidência C, a droga é possivelmente efetiva para tratar demência em pacientes com DP.

Conclusões: Há evidências de que a rivastigmina seja possivelmente efetiva no tratamento da DDP (Nível C). Há evidências de que a memantina seja possivelmente efetiva no tratamento da DDP (Nível C). Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso do donepezil no tratamento da DDP. Entretanto, algumas evidências apontam para a existência de um possível efeito benéfico sobre os sintomas cognitivos dos pacientes com DDP (Nível U). Não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso da galantamina no tratamento da DDP (Nível U).

Recomendações: [1] É importante que o diagnóstico de demência seja claramente estabelecido antes que se proponha qualquer tratamento específico para o problema. Nesse momento, podem ser utilizados para isso tanto os critérios de *demência por outra condição médica geral* do DSM-IV e a performance anormal no MEEM, ou os critérios e o fluxograma de diagnóstico propostos pelo grupo de especialistas da Movement Disorders Society. [2] A performance anormal no MEEM e outros testes cognitivos deve seguir os valores normais aceitos para a população brasileira e adaptados para a idade e nível educacional do paciente. [3] Talvez o ponto mais crítico para a definição da DDP seja estabelecer a ocorrência de perda funcional secundária à perda cognitiva, e diferenciar daquela produzida pelos outros sintomas da doença. Como não existe ainda um instrumento válido para isso na literatura corrente, recomenda-se que a definição de perda funcional decorrente de perda cognitiva seja feita pela impressão do examinador, após extensa entrevista sobre o assunto. É recomendável que essa definição seja consensual entre pelo menos dois examinadores diferentes, sendo que um deles pode ser outro profissional não-médico com atividade profissional na área, como o terapeuta ocupacional ou o neuropsicólogo. [4] O diagnóstico da DDP exige que o quadro cognitivo tenha se iniciado após pelo menos um ano de aparecimento dos sintomas motores. Caso contrário o diagnóstico mais provável será o de demência com corpos de Lewy difusos. [5] O diagnóstico de DP segundo critérios específicos é fundamental e antecede o diagnóstico de DDP. É recomendado para isso o uso dos critérios de diagnóstico da DP segundo o banco de cérebros de Londres. [6] Da mesma forma como ocorre durante o tratamento farmacológico das outras demências, a melhora cognitiva observada na DDP, segundo os resultados dos estudos acima, é também discreta. É recomendável que a resposta terapêutica seja continuamente monitorada através do desempenho em testes cognitivos específicos e de avaliações do desempenho em atividades da vida cotidiana, para justificar o uso da medicação. [7] Não existem ainda estudos que estabeleçam definitivamente a duração da eficácia do tratamento da DDP em longo prazo (>6 meses)

REFERÊNCIAS

1. Emre M, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(12):1689-707; quiz 1837.
2. Ravina B, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7):934-939.
3. Aarsland D, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):708-712.

4. Leroi I, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(1):1-8.
5. Linzasoro G, Lasa A, Van Blercom N. Efficacy and safety of donepezil in the treatment of executive dysfunction in Parkinson disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(4):176-178.
6. Muller T, et al. The DONPAD-study: treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil. *J Neural Transm Suppl* 2006;71:27-30.
7. Thomas AJ, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(10):938-944.
8. Werber EA, Rabey JM. The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia. *J Neural Transm* 2001;108(11):1319-1325.
9. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18(10):937-941.
10. Litvinenko IV, et al. Efficacy and safety of galantamine (Reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008;38(9):937-945.
11. Emre M, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2509-2518.
12. Poewe W, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006;21(4):456-461.
13. Dujardin K, et al. Utility of the Mattis dementia rating scale to assess the efficacy of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(9):1154-1159.
14. Giladi N, et al. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108(5):368-373.
15. Ceravolo R, et al. Brain perfusion effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease with dementia. *J Neural Transm* 2006;113(11):1787-1790.
16. Aarsland D, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8(7):613-618.
17. Litvinenko IV, et al. Use of memantine (Akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia. *Neurosci Behav Physiol* 40(2):149-155.
18. Leroi I, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(8):1217-1221.
19. Dubois B, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22(16):2314-2324.
20. Brucki SM, et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):777-781.
21. Hughes AJ, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.



Tratamento dos distúrbios do sono da doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Geraldo Nunes Vieira Rizzo e Hélio Afonso Ghizoni Teive

COMPOSIÇÃO

Renato Puppi Munhoz, Nasser Allam
Wagner de Góes Horta, Sarah Teixeira Camargos

Tratamento dos distúrbios do sono da doença de Parkinson

COORDENADORES

Geraldo Nunes Vieira Rizzo

Hélio Afonso Ghizoni Teive

COMPOSIÇÃO

Renato Puppi Munhoz

Nasser Allam

Wagner de Góes Horta

Sarah Teixeira Camargos

INTRODUÇÃO

Embora frequentemente abafados pelas manifestações motoras da doença de Parkinson (DP), os problemas de sono têm se tornado cada vez mais estudados e sendo reconhecidos como um assunto clínico importante para melhor entender a fisiopatologia dessa doença neurodegenerativa. A importância desse capítulo se deve ao fato de que os distúrbios de sono são tratáveis e, se não o forem, podem ter um efeito adverso significativo na qualidade de vida desses pacientes sendo causa frequente de hospitalização e institucionalização, aumentando o custo do cuidado em 4 vezes¹⁻⁵.

INSÔNIA

Quais tratamentos são efetivos para a insônia na DP? A insônia é o distúrbio do sono mais comum na DP ocorrendo entre 60 a 83% dos pacientes com um impacto significativo sobre sua qualidade de vida, semelhante ao causado pela gravidade da doença e depressão⁶. Este sintoma pode ser dividido em inicial, de manutenção ou terminal⁷. Apesar de todas estas formas ocorrerem na DP, a insônia inicial ocorre com a mesma frequência que em indivíduos saudáveis pareados por idade. A dificuldade de manutenção, com fragmentação do sono, por outro lado, ocorre em 74 a 88% dos casos de insônia na DP⁸.

A insônia na DP tem origem multifatorial relacionada com a idade, o processo patológico ou secundária a fatores associados com a DP como distonia dolorosa em *off*, câimbras, re-emergência de sintomas de parkinsonismo noturno, distúrbios do humor, psicose, apneia do sono, noctúria,

má higiene do sono, distúrbios motores (síndrome das pernas inquietas, movimento periódico de extremidades, distúrbio comportamental de sono REM) e efeito de drogas usadas no tratamento de sintomas motores^{6,8}. Dentre os sintomas motores que re-emergem ou não são completamente suprimidos durante o sono, o tremor é comum durante o sono não REM, geralmente de forma subclínica detectável com eletromiografia⁹. Rigidez e bradicinesia tipicamente ocorrem relacionadas ao período *off*, restringindo a mobilidade adequada⁴.

Os fatores de risco mais consistentemente descritos incluem dose total diária de levodopa, duração da terapia dopaminérgica e da DP, grau de incapacitação e estadiamento, depressão e sexo feminino^{6,7,9,10}.

O tratamento inclui adequação do tratamento farmacológico usado para os sintomas motores, por exemplo, substituição de selegilina, amantadina ou outra droga potencialmente causadora de insônia¹¹.

Dois estudos Classe I avaliaram a eficácia de levodopa/carbidopa de liberação lenta na qualidade do sono na DP. O primeiro avaliou a eficácia de uma tomada de levodopa/carbidopa 200/50 mg ao deitar *vs.* 100/25 mg ao deitar mais a mesma dosagem as 3:00 h *vs.* placebo em 11 pacientes com DP usando uma escala visual analógica de qualidade da noite de sono, a medida objetiva da movimentação dos membros e avaliação matinal de movimentação funcional. O estudo avaliou cada grupo por 4 noites e encontrou escores significativamente melhores nos 2 grupos que usaram a droga ativa¹². O segundo foi um estudo duplo cego usando dose noturna única de levodopa/carbidopa, não demonstrando eficácia em relação ao número de despertares, latência e satisfação geral como o sono, apesar de reduzir o escore de acinesia noturna e melhorar a duração do sono¹³. Rotigotina e outros agonistas dopaminérgicos de duração mais prolongada têm o potencial de produzir o mesmo efeito, porém não foram ainda estudados. Um estudo Classe I comparou melatonina 5 e 50 mg com placebo por 10 semanas mostrando um benefício modesto da dose maior em relação a duração total do sono (aumento de 3% na duração do sono). Porém, ambos os grupos que receberam a substância ativa demonstraram uma melhora subjetiva importante¹⁴. Outro estudo Classe I demonstrou que melatonina 3 mg melhorou a qualidade subjetiva, mas não objetiva do sono usando parâmetros polissonográficos¹⁵. Benzodiazepínicos como clonazepam, midazolam e lorazepam são eficazes para o tratamento de curto prazo em casos com aumento da latência ou de redução da duração total do sono. Por outro lado, esta classe de drogas está também relacionada com maior risco de quedas e fraturas em idosos, bem como piora cognitiva e tolerân-

cia¹¹. O hipnótico não diazépínico zolpidem tem um potencial menor destas complicações. Os antidepressivos sedantes, em especial a trazodona, são comumente usados, porém tem eficácia questionável¹¹. Anti-histamínicos são usados ocasionalmente com eficácia variável. Tanto os antidepressivos quanto anti-histamínicos têm o potencial de apresentarem efeitos anticolinérgicos causando ou agravando constipação e déficits cognitivos.

Apesar de não terem sido estudados em casos específicos de insônia, antipsicóticos atípicos como quetiapina e clozapina podem beneficiar pacientes com disfunção cognitiva, psicose e sonhos vívidos. Estas drogas são geralmente eficazes e bem toleradas em doses baixas. Três estudos Classe III usando polissonografia em pacientes submetidos à estimulação cerebral profunda demonstraram uma melhora significativa da qualidade do sono, incluindo aumento da duração do sono, redução do número de despertares e da eficácia total do sono¹⁶. Finalmente, existe um relato de caso de melhora do padrão de sono com uso de infusão subcutânea de apomorfina¹⁷.

Conclusão: Dose noturna de levodopa/carbidopa pode ser útil em pacientes cuja insônia está relacionada a distúrbios motores como acinesia e tremor, mas não há dados subjetivos ou objetivos (PSG) demonstrando melhora do sono. Benzodiazepínicos, especialmente zopiclone e zolpidem, por períodos curtos são eficazes, mas devem ser evitados em pacientes com déficits cognitivos e instabilidade postural significativos, bem como em pacientes com distúrbios respiratório do sono. Melatonina tem eficácia subjetiva, não confirmada objetivamente usando parâmetros polissonográficos. Como a droga não é comercializada em nosso meio sugerimos o uso de agomelatina.

SONOLÊNCIA DIURNA EXCESSIVA

Quais tratamentos são efetivos para sonolência diurna excessiva? Sonolência diurna excessiva (SDE) é definida como uma tendência indesejável de cochilar ou adormecer em varias circunstâncias que interferem com a vida familiar, profissional e social. Em razão do grande risco de acidentes para motoristas o nível de sonolência diurna deve ser regularmente verificado em pacientes com DP, especialmente quando o tratamento dopaminérgico está sendo mudado. A sonolência pode ser facilmente avaliada com escala de Epworth¹⁸ e a versão brasileira da escala de sonolência de distúrbios de sono em DP¹⁹.

Pacientes com DP têm comumente distúrbios do sono que acabam por interferir na sua qualidade de vida e muitas vezes são negligenciados. A sonolência diurna excessiva afeta aproximadamente 33% dos pacientes

com DP e de 1 a 4% dos pacientes têm também ataques abruptos de sono. Desses últimos, 33 a 41% entram diretamente em sono REM durante a monitorização com testes de latência múltiplas do sono. Um terço desses pacientes não tem consciência de que dormiram. Alucinações visuais podem coincidir com episódios de sono REM assim como as alucinações hipnagógicas da narcolepsia²⁰.

As causas são multifatoriais, e incluem a degeneração de centros corticais do sono assim como medicações usadas para o controle de sintomas motores²¹ e desordem do sono noturno com privação do sono (pernas inquietas distonia dolorosa e acinesia)²².

Tal qual o distúrbio comportamental do sono REM, SDE pode ser um sintoma inicial na doença, refletindo as áreas anatômicas que primariamente sofrem degeneração²³. A SDE foi pesquisada no estudo de envelhecimento de Honolulu Ásia com 3078 homens de 71 a 93 anos entre 1991 e 1993. Nenhum paciente era portador de DP ou demência no início do estudo. O risco de desenvolvimento de DP foi três vezes maior em pacientes com SDE. Suspeita-se que haja perda de neurônios noradrenérgicos no locus cerúleo, serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe, acetilcolinérgicos em neurônios basais e hipocretinérgicos em hipotálamo. Além desses, há indícios de que o fórnix sofra uma maior degeneração em pacientes com SDE²⁴.

Num estudo polissonográfico seguido de teste das latências múltiplas do sono em 47 pacientes com DP, 50% dos pacientes relataram SDE. O grupo de pacientes com DP teve uma menor eficiência do sono, aumento de estágio 2 e redução de sono REM. Dados clínicos e de arquitetura do sono foram semelhantes em pacientes com e sem SDE. Os pacientes em uso de clonazepam tiveram menos SDE com menor movimento periódico das pernas. Não houve correlação de dados clínicos, depressão, Mini Mental e SDE²⁵.

Um total de 420 pacientes com DP foram avaliados num estudo em relação a eventos noturnos e SDE. Essa última correlacionou-se com a idade, a dose de agonista dopaminérgico e o grau de severidade da doença. A frequência de SDE nos pacientes com DP foi superior a eventos noturnos e não se correlacionou com dados demográficos ou outras variáveis clínicas²⁶. Um outro estudo conduzido na França com 1625 pacientes parkinsonianos sem demência mostrou que 29% dos pacientes apresentavam SDE (escala de sonolência de Epworth ≥ 10). Apenas 0,8% dos pacientes declararam alta chance de dormir enquanto dirigiam e 0,5% dos pacientes informaram ataques súbitos e imprevisíveis de sono durante a direção. Os fatores de risco para SDE foram o sexo masculino, a diminuição do escore de atividades de vida diária e altas doses de levodopa. Os fatores de risco para os ataques

abruptos de sono foram o sexo masculino, escala de sonolência de Epworth maior que 10 e baixos escores de Hoehn e Yahr²⁷. Em um estudo de 2006 foi demonstrado que ataques de sono são relativamente comuns em DP (27%), principalmente em tarefas que exijam atenção e são também relacionados ao tempo de uso de levodopa²⁸. Outro estudo avaliou 232 pacientes com DP prospectivamente em relação a SDE, depressão e transtorno cognitivo após 4 e 8 anos. SDE aumentou prospectivamente de 5,6% para 22,5% e 40,8%. Na maioria dos pacientes SDE foi sintoma persistente e relacionado à idade, uso de agonistas dopaminérgicos e estadiamento de Hoehn Yahr.²⁹ Sonolência diurna excessiva foi recentemente estudada em pacientes com DP com e sem demência e a escala de sonolência de Epworth foi significativamente maior em pacientes com demência³⁰.

O tratamento deveria iniciar com o aconselhamento quanto à direção de veículos, avaliação de distúrbios noturnos de sono (polissonografia e teste das latências múltiplas de sono) e dos possíveis parafefeitos dos medicamentos. A primeira tentativa deverá se basear no remanejamento de drogas potencialmente sedativas preferencialmente sem comprometer o quadro motor do paciente. Caso isso seja ineficaz outra tentativa seria introduzir um estimulante durante o dia. A modafinila foi testada por 37 pacientes com DP e SDE mensurada pela escala de sonolência de Epworth na dose de 200-400 mg ao dia. A medicação falhou em melhorar a SDE em 2/3 dos pacientes³¹. Segundo as orientações da Academia Americana de Neurologia a modafinila pode melhorar apenas subjetivamente a SDE (A), mas não o suficiente para estabelecer a segurança em atividades de risco como, por exemplo, dirigir (U)³². Um estudo com oxibato de sódio em 27 pacientes com DP melhorou a SDE medida pela escala de sonolência de Epworth (média de 7), a qualidade do sono medida pela escala de qualidade de sono de Pittsburgh, a fadiga medida pela escala de gravidade de fadiga e também a o tempo de sono de ondas lentas que dobrou³³. Entretanto, o oxibato é também um depressor do sistema nervoso central e pode causar (principalmente junto com álcool) estados confusionais. Existem poucos estudos mensurando a eficácia do metilfenidato em pacientes com DP e SDE. Em um estudo com 17 pacientes ele melhorou a apatia, cognição, marcha e a escala de sonolência de Epworth³⁴.

Drogas que bloqueiam a recaptção de histamina (anti-H3) têm sido testadas em pacientes com DP com bons resultados, mas ainda insuficientes para recomendação prática. Pacientes submetidos à estimulação cerebral profunda em núcleo subtalâmico, foram avaliados em relação a SDE prospectivamente em um período de 24 meses. A estimulação bilateral aumentou o

tempo de sono total, reduziu problemas do sono e distonia da manhã (efeitos relacionados à bradicinesia). Apesar da redução significativa de medicações, a estimulação cerebral profunda nessa localização não reduziu a SDE³⁵.

A estimulação do núcleo pedúnculo-pontino pode ter efeito sedativo ou estimulante, dependendo da frequência da estimulação: em dois pacientes submetidos à estimulação devido a problemas relacionados com a marcha, foi observado que a baixa frequência aumenta tanto o estado de alerta durante o dia quanto o tempo de sono REM noturno; já a alta frequência induz à sedação e ao sono imediato³⁶.

Conclusão: Uma vez afastados os medicamentos sedativos e excluída privação crônica de sono ou apneia de sono, o uso de modafinila é efetivo segundo a opinião dos pacientes (2 estudos Classe I) mas não efetivo do ponto de vista polissonográfico (2 estudos Classe I)

PARASSONIAS

Quais tratamentos são efetivos para parassonias? Não há estudos controlados para o tratamento de sonambulismo, terror noturno, pesadelos, sonilóquio e outras parassonias, mas normalmente a droga mais utilizada é o benzodiazepínico clonazepam.

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Quais tratamentos são efetivos para apneia obstrutiva do sono? O tratamento mais efetivo é o uso de aparelho de pressão aérea contínua positiva (CPAP), porém não há estudos controlados na DP.

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS E MOVIMENTO PERIÓDICO DE EXTREMIDADES

Quais tratamentos são efetivos para Síndrome das Pernas Inquietas e Movimento Periódico de Extremidades? Síndrome das pernas inquietas é diagnosticada clinicamente de acordo com os quatro critérios essenciais definidos pelo Grupo de Estudos Internacionais da Síndrome das Pernas Inquietas (IRLSSG)³⁷.

- Necessidade imperiosa de movimentar as pernas, geralmente acompanhada ou associadas à sensações desagradáveis.
- Os sintomas começam ou pioram durante o repouso.
- Os sintomas são parcialmente ou totalmente aliviados pelo movimento pelo menos durante o tempo da atividade.
- Os sintomas são piores no final do dia ou a noite do que durante o dia, ou só ocorrem a noite.

Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) e Movimentos Periódicos de Extremidades (MPE) podem causar distúrbios de sono em DP e têm sido relatados com prevalência aumentada em alguns, mas não em todos os estudos em DP³⁸.

Discute-se muito ainda a importância do achado de MPE na polissonografia e a necessidade ou não de tratar especificamente esse transtorno³⁹. Um estudo encontrou uma correlação entre perda celular dopaminérgica e o número de MPEs num grupo de pacientes com DP usando SPECT e avaliando a ligação estriatal com radiofármaco⁴⁰. Embora as observações de que SPI seja uma doença de deficiência dopaminérgica está claro que SPI difere patologicamente de DP e envolve vias dopaminérgicas outras que não a via nigroestriatal da DP³⁸. A fisiopatologia da SPI em DP apresenta um dilema: SPI poderia corresponder a um déficit de estimulação da dopamina à noite (o indivíduo se beneficiaria de uma dose adicional noturna de um agonista dopaminérgico) ou corresponderia a um excesso de estimulação dopaminérgica durante o dia com pernas inquietas de rebote durante à noite, uma condição chamada aumentação (nesse caso o indivíduo se beneficiaria da diminuição da dose diária de dopamina). A ocorrência de SPI anos após (e não antes) do início de parkinsonismo favorece esta última hipótese.

Não há critérios estabelecidos para o diagnóstico de SPI em DP. É possível que o próprio tratamento da DP interfira na manifestação clínica da SPI nestes pacientes. Agentes dopaminérgicos (levodopa, pramipexol, cabergolina, ropinirol, rotigotina) são usados no alívio dos sintomas de DP, SPI e MPE^{41,42}. Outras drogas úteis em SPI e/ou MPE incluem clonazepam, gabapentina e opioides mas esses últimos podem desencadear confusão noturna⁴³ e por isso não são usados em DP com SPI. Pacientes submetidos a DBS com doses dos medicamentos após cirurgia, desenvolvem mais SPI e MPE⁴⁴.

Em dois estudos Classe III, pacientes com DP e SPI foram tratados com cabergolina e houve melhora sintomática^{45,46}. Entretanto são raros os estudos de tratamento de SPI e MPE em DP.

Conclusão: Apesar de não haver estudos controlados, as drogas recomendadas para tratamento de SPI e MPE em DP são o pramipexol e a levodopa. Não há nenhum estudo recomendando o uso de ferro, opioides (oxicodona), clonazepam, gabapentina em doentes com DP. É necessário evitar drogas como os antidepressivos que podem causar ou agravar esses distúrbios.

TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

Qual o tratamento efetivo para o Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSREM) em DP? Transtorno Comportamental do Sono REM (TCS-

REM) é um distúrbio de sono caracterizado pela ocorrência de atividade muscular durante a fase REM com ocorrência de sonhos vívidos⁴⁷. Achados polissonográficos incluem tônus muscular excessivo no queixo e movimentos de perna durante o sono REM. TCSREM idiopático é caracterizado pela perda da atonia normal que acompanha o sono de movimentos rápidos dos olhos. Consequentemente, pacientes podem falar, gesticular, bater ou chutar em associação com conteúdos dos sonhos. Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes são masculinos e a razão para essa grande diferença sexual não é clara. Comportamentos complexos, vigorosos e algumas vezes violentos podem ocorrer. Pacientes e parceiros de cama costumam apresentar equimoses, lacerações, fraturas e deslocamentos como resultado dos comportamentos anormais⁴⁸⁻⁵⁰.

Sono REM sem atonia (RSA) tem sido descrito como uma entidade aparte e consiste na ativação muscular anormal durante o sono REM sem as manifestações comportamentais⁵¹. TCSREM ou RSA estão presentes em 25 a 50% de pacientes com DP⁵¹. TCSREM pode preceder o início dos sintomas clínicos de parkinsonismo em muitos anos⁵².

Na atrofia de múltiplos sistemas e demência de Corpos de Lewy os sintomas de TCSREM são mais propensos a preceder outras manifestações da doença, e ocorre em idades mais precoces quem em DP sugerindo que as alterações patológicas mais extensas nessas doenças possam envolver áreas de tronco cerebral controlando o sono REM mais precocemente na doença⁵³.

Não há estudos controlados para o tratamento de TCSREM e, em muitos pacientes, a intervenção farmacológica pode não ser necessária no caso de sintomas leves ou intermitentes. Nos casos em que o comportamento é mais violento, pequenas doses de clonazepam tais como 0,25mg são capazes de reduzir os episódios de TCSREM ou eliminá-los e prevenir os acidentes^{54,55}.

Donepezil parece melhorar TCSREM⁵⁶ assim como a melatonina⁵⁷ e o pramipexol^{58,59}. Deve-se evitar o uso de anti-depressivos serotoninérgicos que aumentam o risco de TCSREM⁶⁰. Nenhuma dessas drogas, entretanto, aparece em estudos baseados em evidência.

Conclusão: Clonazepam é a droga de eleição em TCSREM em pacientes com DP, exceto caso sejam também portadores de Síndrome das Apneias Obstrutivas do Sono. Nesse caso, o pramipexol está indicado. A agomelatina também pode ser tentada.

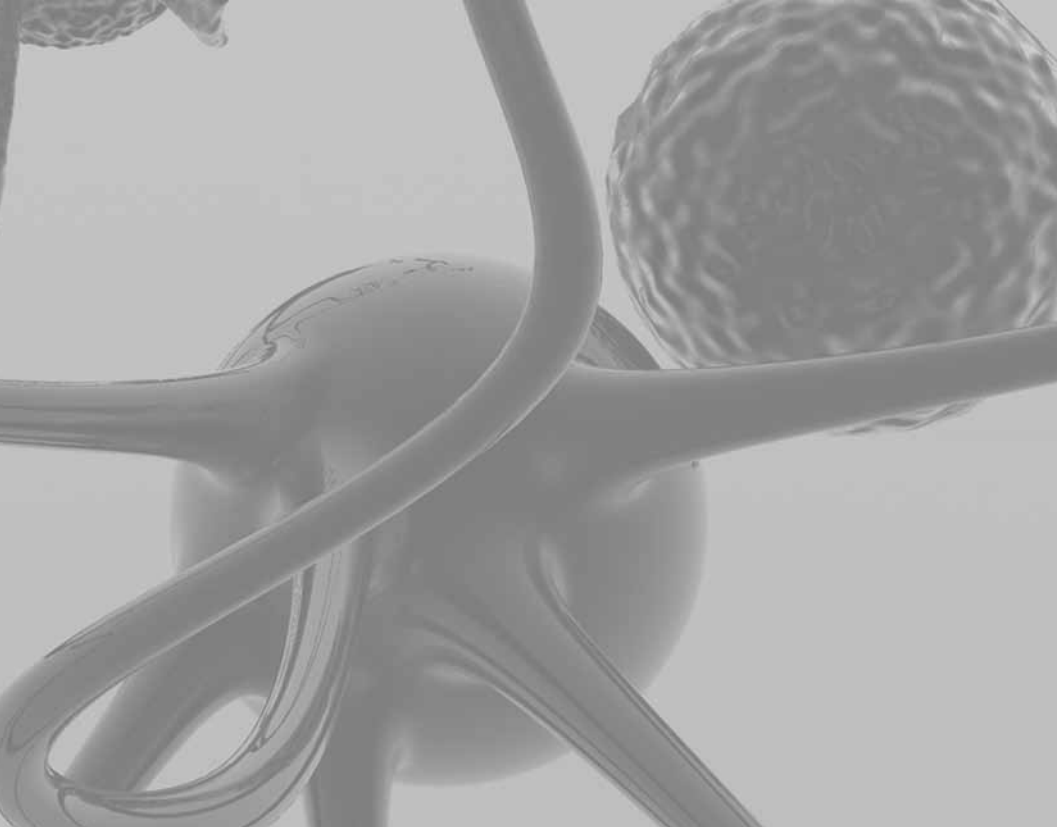
REFERÊNCIAS

1. Chaudhuri KR, Healy D, Schapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.

2. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord* 2002;17: 60-107.
3. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-12.
4. Findley L, Aujla M, Bain PG, et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord* 2003;18:1139-1145.
5. Hagell P, Nordling S, Reimer J, Grabowski M, Persson U. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1213-1220.
6. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Jul 30;23:1420-1427.
7. Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003;61(Suppl 3):S17-S23.
8. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 May; 78(5):476-479.
9. Grandas F, Iranzo A. Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63(Suppl 3):S8-S16.
10. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 Jul;17(4):775-781.
11. Jahan I, Hauser RA, Sullivan KL, Miller A, Zesiewicz TA. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:535-540.
12. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, Dobbs RJ, Dobbs SM. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987 Nov;24(5):637-643.
13. Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Berardelli A, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245(Suppl 1):S15-S18.
14. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005;6:459-466.
15. Medeiros CA, Carvalhede Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, Lourdes Seabra M, Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebocontrolled study. *J Neurol* 2007;254:459-464.
16. Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:214-218.
17. Ruiz PJG. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:728-729.
18. Johns MH. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
19. Margis R, Donis K, Schönwald SV, Fagondes SC, Monte T, Martin-Martinez P, Chaudhuri KR, Kapczinski F, Rieder CRM. Psychometric properties of the Parkinson's disease Sleep-scale - Brazilian version. *Parkinsonism Relat D* 2009;15:495-499
20. Arnulf I, Leu-Semenescu S. Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat D* 2009 Dec;15(Suppl 3):S101-S104.
21. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009 Mar;9(2):173-180.
22. Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: an overview. *J Neural Transm Suppl* 2006;(70):349-345
23. Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord* 2007 Sep;22(Suppl 17):S367-S373.
24. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T, Udaka F. Disruptions of the fornix fiber in Parkinsonian patients with excessive daytime sleepiness. *Parkinsonism Relat D* 2006 Jun;12(5):319-322.

25. Shpirer I, Miniowitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Pollak L, Rabey JM. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Mov Disord* 2006 Sep;21(9):1432-1438.
26. Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(1):35-41.
27. Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord* 2007 Aug 15;22(11):1567-1572.
28. Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Sampaio C, Rascol O. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2006 Mar;13(3):209-214.
29. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006;67(5):853-858.
30. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Munoz E, Valldeoriola F, Casamitjana R, Rios J, Martí MJ. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009;132(Pt 12):3308-3317.
31. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Dec;76(12):1636-1639.
32. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2010;74:924-931.
33. Ondo WG, Perkins T, Swick T, Hull KL Jr., Jimenez JE, Garriss TS, Pardi D. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1337-1340.
34. Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, Ajebar K, Thielemans B, Kroumova M, Duhamel A, Destee A, Bordet R, Defebvre L. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):470-475.
35. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2006 Apr;104(4):502-505.
36. Arnulf I, Ferraye M, Fraix V, Benabid AL, Chabardes S, Goetz L, Pollak P, Debu B. Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Ann Neurol* 2010;67(4):546-549.
37. Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless legs syndrome and Parkinson's disease: related disorders or different entities. *J Neurol Sci* 2010;289:135-137.
38. Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology* 2003;61(6, suppl 3):S49-S55.
39. Claman DM, Redline S, Blackwell T, et al. Prevalence and correlates of periodic limb movements in older women. *J Clin Sleep Med* 2006;2(4):438-445.
40. Happe S, Pirker W, Klosch G, Sauter C, Zeitlhofer J. Periodic leg movements in patients with Parkinson's disease are associated with reduced striatal dopamine transporter binding. *J Neurol* 2003;250:83-86.
41. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study: The PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407-417.
42. Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled Trial. *Mov Disord* 2006; 21:1627-1635.

43. Wetter TC, Winkelmann J, Eisensehr I. Current treatment options for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1727-1738.
44. Kedia S, Moro E, Tagliati M, Lang AE and Kumar R. Emergence of restless legs syndrome during subthalamic stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:2410-2412.
45. Aizawa H, et al. Treatment of RLS patients with cabergoline: an open clinical preliminary trial. *Inter Med* 2006;45(7):453-455.
46. Porter MC, Apprah-Kubf LS, Chaudhuri KR. Treatment of Parkinson's disease and Restless Leg Syndrome with cabergoline, a long acting dopamine agonist. *Int J Clin Pracy* 2002;56(6):468-474.
47. Schenck CH, Bundlie Sr, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
48. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388-393.
49. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-138.
50. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-529.
51. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
52. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
53. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-252.
54. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120-138.
55. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123 (Part 2):331-339.
56. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology* 2000;55:870-871.
57. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003;4:281-284.
58. Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS. Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med* 2006;7:418-423.
59. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2003;61:1418-1420.
60. Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep* 2004;27:317-321.



Tratamento das disautonomias na doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Elizabeth M.A. Barasnevicus Quagliato e
Ailton de Souza Melo

COMPOSIÇÃO

André Carvalho Felício, Arlete Hilbig,
João Carlos Papaterra Limongi, Mariana Spitz

Tratamento das disautonomias na doença de Parkinson

COORDENADORES

Elizabeth M.A. Barasnevicus Quagliato

Ailton de Souza Melo

COMPOSIÇÃO

André Carvalho Felício

Arlete Hilbig

João Carlos Papaterra Limongi

Mariana Spitz

INTRODUÇÃO

Apesar de facilmente reconhecíveis, as manifestações clínicas clássicas da doença de Parkinson (DP) traduzem um processo degenerativo de alguns anos. O envolvimento de áreas externas ao sistema dopaminérgico nigroes-triatal, aliado ao envolvimento do sistema nervoso autônômico periférico são responsáveis por múltiplos sinais e sintomas não-motores da doença, alguns dos quais podem preceder em anos os sintomas motores^{1,2}. As manifestações autonômicas da DP são disfagia, disfunções cardiovasculares, urogenital, termorregulatória, respiratória e gastrointestinal³. Estas manifestações podem anteceder os sintomas motores, como já foi relatado em estudos histológicos por Braak et al.² e ocorrem, com proporções diversas, em todas as fases da doença^{4,5}.

A degeneração inicial que ocorre na DP, precedendo os sintomas motores em cerca de seis anos, inicia-se provavelmente no bulbo olfatório e núcleo ambíguo, acometendo fibras do IX e X nervos cranianos. Evidências atuais mostram maior suscetibilidade dos neurônios situados nessas áreas para a degeneração neurofibrilar e a inclusão citoplasmática dos corpos de Lewy, favorecendo o estresse oxidativo e a morte neuronal precoce e seletiva. A deflagração desse processo, porém, ainda não está bem esclarecida⁶.

DISFAGIA

A deglutição é o fenômeno responsável por conduzir o bolo alimentar da boca até o estômago, proteger e limpar as vias aéreas⁷. Quando influenciada por dano neurológico, mecânico ou psicogênico, a deglutição pode

comprometer a nutrição, a hidratação, as vias respiratórias, o prazer alimentar e o convívio social do indivíduo⁸.

As alterações na fase oral da deglutição na DP envolvem a organização e a ejeção do bolo alimentar para a orofaringe⁹ e são atribuídas às bradicinias e rigidez^{10,11}. Na fase faríngea, são comumente descritos a presença de resíduos em valécula e recessos piriformes, o atraso no início da elevação laríngea e os episódios de penetração e aspiração silentes^{11,12}.

Através do exame de videofluoroscopia, Nagaya et al.¹³ identificaram na fase oral da deglutição: dificuldades em controlar o bolo alimentar na cavidade oral, escape precoce, festinação lingual, deglutição fracionada e presença de resíduos na cavidade oral após a deglutição. Na fase faríngea, foi constatada a presença de resíduos em valécula e recessos piriformes, bem como atraso no início da elevação laríngea, penetração laríngea e aspiração brônquica.

Como principais consequências da disfagia entre os portadores de DP, citam-se as infecções de vias aéreas recorrentes, episódios de broncoaspiração e maior frequência de broncopneumonias aspirativas¹⁰.

Todos os estudos que investigaram se a levodopa é superior a placebo no tratamento da disfagia da DP não demonstraram qualquer evidência de melhora com essa substância.

Quais são as técnicas para reabilitação da deglutição na DP? As técnicas para reabilitação da disfagia orofaríngea são definidas como compensatórias ou reabilitadoras^{14,15}. A terapia compensatória não altera a fisiologia da deglutição e inclui mudanças posturais, estímulos sensitivos, alteração do volume e consistência do bolo alimentar. Os benefícios dessas técnicas são imediatos, porém não resultam em alteração permanente para a deglutição do paciente.

Gage e Storey (2004)¹⁶ realizaram uma revisão sistemática sobre reabilitação na DP. Nos dois estudos encontrados, o efeito benéfico da intervenção foi demonstrado pelo relato subjetivo aliado ao uso de tecnologias como a videofluoroscopia e eletromiogramas. Em um dos estudos foram avaliados os efeitos da técnica de Lee Silverman (LSVT) na deglutição e na voz de indivíduos com DP. Foram realizadas 16 sessões ao longo de quatro semanas com o tempo de cada sessão variando entre 50 e 60 minutos. Os resultados com relação à deglutição demonstraram melhora na mobilidade da língua e faríngea, diminuição do tempo de trânsito oral e melhora da eficiência faríngea¹⁷.

SIALORREIA

As glândulas parótidas e submandibulares respondem cada uma delas por 45% deste volume, enquanto os 10% restantes são produzidos pelas glân-

dulas sublinguais e glândulas salivares menores¹⁸. As parótidas são glândulas serosas e produzem uma saliva fluida e aquosa, rica em ptialina, que umedece a boca, dilui os alimentos para facilitar a mastigação e remove partículas de alimentos da cavidade bucal. As submandibulares e sublinguais são glândulas mistas e produzem tanto saliva serosa como saliva mucosa, uma secreção viscosa e espessa importante para a formação do bolo alimentar e rica em mucina. Outras funções da saliva são a facilitação da gustação, através da dissolução das substâncias alimentares, o início da digestão de certos hidratos de carbono, o umedecimento da mucosa bucal e a proteção dos dentes^{19,20}.

A sialorreia ou o escape extraoral e não intencional de saliva pode resultar tanto das alterações de sensibilidade, mobilidade e coordenação das estruturas orofaciais responsáveis pela deglutição, como da produção aumentada da saliva, devido ao uso de medicamentos ou problemas dentários e gástricos^{21,22}. Medicamentos como tranquilizantes e colinesterásicos, que aumentam direta ou indiretamente a atividade secretora da via parassimpática, além de enfermidades esofágicas obstrutivas e inflamatórias, podem resultar em hipersecreção salivar²³. Outros fatores, como processos inflamatórios da cavidade oral e dos dentes, alterações oclusais e ortodônticas, bem como sequelas cirúrgicas de ressecções e reconstruções na região da cabeça e pescoço, também contribuem para o aumento da produção de saliva²¹.

Entre os portadores de DP e outras enfermidades neurológicas, a sialorreia é um sintoma comum e frequentemente atribuído à diminuição da taxa de deglutição voluntária, fraqueza e incoordenação dos músculos faríngeos. Os déficits cognitivos e as alterações posturais acentuam este problema. O comprometimento das habilidades necessárias para transportar a saliva da boca até o estômago promove a estase, a sialorreia e o aumento do risco de aspiração traqueal e de pneumonias^{22,24-27}.

A sialorreia tem forte impacto negativo na qualidade de vida dos seus portadores. Provoca problemas de higiene oral, com rachaduras e maceração da região perioral, acompanhada de odor desagradável e umedecimento de roupas e objetos. Motivos pelos quais cria barreiras para a educação e a reabilitação dos pacientes, e termina por contribuir fortemente para estigmatizar e isolar estes indivíduos^{21,22}.

Quais são os tratamentos da sialorreia na DP? O tratamento da sialorreia com medicamentos anticolinérgicos apresenta eficácia parcial e nem sempre é bem tolerado, principalmente pelos idosos²⁸⁻³⁰. Como efeitos colaterais, são descritas, entre outros, alucinações, confusão mental, retenção uri-

nária e arritmia cardíaca^{29,30}. Por sua vez, procedimentos cirúrgicos, como transposição dos ductos excretores ou ressecção glandular, bem como o uso de radiação local das glândulas salivares, são procedimentos invasivos ocasionalmente considerados e aceitos pelos pacientes^{18,28}.

A partir de 1997, a aplicação de toxina botulínica (TB) nas glândulas parótidas e submandibulares começou a ser descrita como um método eficaz e seguro para o tratamento da sialorreia em pacientes adultos com enfermidades neurológicas^{31,32}. A eficácia da TB foi comprovada a partir da diminuição do fluxo salivar e da redução da sialorreia em diferentes graus^{28,29,33,34}. E a segurança foi respaldada pela ausência de prejuízos em estruturas nervosas e vasculares, e infecções em ductos e glândulas salivares^{28,29,35}.

Os ensaios realizados no período de 1989 a 2006 são unânimes quanto à segurança e à eficácia do uso de TB. No entanto, apesar de pesquisarem o mesmo desfecho, a variedade de doses, métodos de avaliação e dados publicados prejudica a comparação dos resultados. Na maioria dos estudos, o período de diminuição da sialorreia não foi avaliado de forma sistemática. Também não há dados que demonstrem associação entre a dose de TB aplicada e as respostas obtidas na diminuição da saliva e na redução da sialorreia. Entre os estudos, apenas dois são duplos-cegos placebo-controlados, um realizado com toxina botulínica tipo A e o outro com toxina tipo B^{34,36}.

Há evidências para o tratamento da disfagia e da sialorreia na DP?

Conclusões

- Não existem evidências que demonstram melhora em qualquer fase da deglutição do paciente com DP após uso de levodopa. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C
- Ensaios clínicos abertos demonstram que exercícios faríngeos melhoram a deglutição do paciente com DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C.
- As drogas anticolinérgicas diminuem o volume de saliva em pacientes com DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C.
- Apesar de não existirem estudos randomizados para determinar se a TB é superior a placebo no tratamento da sialorreia da DP, não existem dúvidas sobre sua capacidade de diminuir o volume da saliva nos pacientes com DP, sem, entretanto, diminuir a frequência de salivação. Estudos: Classe II. Nível de recomendação: B.
- A toxina botulínica do tipo A não modifica os parâmetros da deglutição na DP. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C.
- Outros: radioterapia ou procedimentos cirúrgicos, como transpo-

sição dos ductos excretores ou ressecção glandular. Estudos: Classe III. Nível de recomendação: C.

Contexto clínico: A boa prática clínica recomenda exercícios faríngeos para melhorar a deglutição do paciente com DP. Embora não altere a frequência da salivação, a toxina botulínica A melhora a sialorreia por diminuir o volume da saliva.

DISAUTONOMIA CARDIOVASCULAR

Quais tratamentos são eficazes para hipotensão ortostática? Disfunção autonômica cardiovascular na DP é frequente e se manifesta principalmente por hipotensão ortostática (HO). Hipertensão na posição supina, disfunção dos reflexos cardiovasculares e arritmias, além da própria terapêutica antiparkinsoniana, frequentemente complicam o manejo da HO nestes pacientes^{37,38}.

A prevalência varia em diferentes estudos de acordo com a metodologia empregada, de 14%³⁹ a 47%⁴⁰ e HO sintomática foi evidenciada em 30% de pacientes com DP patologicamente comprovada⁴¹.

Hipotensão ortostática é definida como redução sintomática ou não de 20 mmHg ou mais na pressão sistólica e de 10 mmHg ou mais na pressão diastólica dentro de 3 minutos em ortostatismo⁴². Jamnadas-Khoda et al. (2009)⁴⁷, estudando pacientes com DP, evidenciaram HO com maior frequência após teste de inclinação do que em ortostatismo, embora os sintomas se manifestem com maior frequência no último grupo. Além disso, muitas vezes a HO ocorre em um período superior a 3 minutos (HO tardia). Os autores sugerem que a avaliação de pacientes com DP deve incluir medida da pressão arterial antes e após inclinação de 60 graus, por em torno de 5 minutos.

Em idosos, e em especial na população com DP, a hipotensão pós-prandial e a hipertensão na posição supina, especialmente hipertensão sistólica isolada, são situações frequentes⁴³. A hipotensão pós-prandial, provavelmente por vasodilatação esplâncnica, é definida como uma queda de 20 mmHg na pressão sistólica, ocorrendo dentro de 2 h após as refeições^{43,44}.

Os sintomas são relacionados à redução da pressão de perfusão quando o paciente assume a posição ereta e incluem, tipicamente, sensação de cabeça leve ou vazia, distúrbios visuais, pré-síncope e síncope por redução do fluxo sanguíneo encefálico. Ocasionalmente, a HO pode ser assintomática apesar de níveis tensionais muito baixos, supostamente em função de vasodilatação compensatória em alguns indivíduos⁴⁵. Sintomas inespecíficos como fraqueza, desequilíbrio, letargia e fadiga são também comuns. Angina e oligúria com falência renal podem ocorrer por hipoperfusão cardíaca e renal,

respectivamente. Dor na região suboccipital e ombros por baixa perfusão dos músculos cervicais podem estar presentes. A HO também acrescenta risco de quedas, com aumento de morbimortalidade associada à doença^{46,47}.

A principal causa de disautonomia cardiovascular (CV) é o dano em neurônios pós-ganglionares simpáticos, impedindo o funcionamento adequado dos reflexos cardiovasculares. Estudos histopatológicos demonstram desnervação e presença de corpos e neuritos de Lewy no coração⁴⁸. Lesão neuronal em centros autonômicos também deve ser considerada e pode se somar com o avanço da doença.

O tratamento compreende medidas farmacológicas e não-farmacológicas.

Tratamento não-farmacológico. Diferentes fatores podem desencadear sintomas em pacientes com disautonomia CV e a informação correta com adoção de medidas não-farmacológicas pode minimizar a necessidade de tratamento farmacológico, especialmente em casos pouco sintomáticos.

Os pacientes devem ser orientados a evitarem mudança rápida de posição, especialmente de deitado ou sentado para em pé e devem sempre esperar alguns segundos nesta posição antes de começar a caminhar. Dormir com cabeceira elevada em 20-30 graus também pode auxiliar, evitando mudanças mais dramáticas de postura⁴⁹. Sempre que os sintomas se iniciarem, a melhor estratégia é não permanecer em pé, procurando sentar ou deitar até melhora sintomática⁴².

O esforço durante micção ou defecação pode resultar em manobra de Valsalva com marcada redução da pressão sanguínea, precisando ser evitado com tratamento específico.

Meias elásticas ou bandagens de compressão abdominal podem ajudar a reduzir o volume de sangue venoso com melhora sintomática^{50,51}.

Exposição a altas temperaturas, como banhos muito quentes ou sauna, e exercícios físicos vigorosos devem ser evitados pela dificuldade de regulação dos reflexos cardiovasculares, podendo desencadear sintomas.

Uma ingestão de água de 2 a 2,5 L, bem como aumento da ingestão de sal (até 8 gramas/dia) está recomendada para assegurar uma hidratação adequada⁴². É necessário cautela em recomendar estas medidas a pacientes com insuficiência cardíaca ou hipertensão supina associada a HO.

O manejo da hipotensão pós-prandial consiste em redução do volume das refeições, redução dos carboidratos na dieta, evitar bebidas alcoólicas e recomendar que pacientes fiquem sentados após refeições.

A utilização de medicamentos para comorbidades (especialmente drogas vasodilatadoras e que causem bradicardia), assim como o tratamento específico da DP, pode piorar os sintomas resultando em hipotensão severa.

É fundamental uma revisão das medicações que estão sendo administradas.

Korchounov et al. (2004)³⁸, estudaram um grupo de pacientes com DP utilizando associação de drogas e concluíram que existe piora dos sintomas cardiovasculares com qualquer das associações estudadas, se comparada ao uso de levodopa em monoterapia. As drogas de maior impacto na função CV foram selegilina e bromocriptina, enquanto amantadina e ropinirol tiveram menor efeito CV. Portanto, a função CV deve ser avaliada antes de decidir qual droga será adicionada ao esquema terapêutico.

Tratamento farmacológico. O tratamento farmacológico tem como objetivo expandir o volume vascular total ou reduzir o leito vascular que pode sequestrar volume (veias e arteríolas).

1. Fludrocortisona: É um mineralocorticoide sintético com mínimos efeitos glicocorticoides, que aumenta a reabsorção renal de sódio e expande o volume plasmático. Também causa aumento da sensibilidade dos vasos sanguíneos a catecolaminas, aumentando a resistência vascular⁴².

Não existem estudos Classe I e II. Um estudo Classe III em pacientes com neuropatia diabética e outro em DP⁵²⁻⁵⁴ mostraram um aumento na PA e melhora sintomática. Estudos pequenos, não controlados (Classe IV), sugerem que ela previne sintomas relacionados à HO em DP⁴³.

A dose inicial deve ser de 0,1 mg, aumentando progressivamente até 2,0 mg/dia, dependendo do controle dos sintomas. Deve haver cautela em pacientes com albumina sérica baixa; altas doses podem causar sobrecarga por retenção de líquidos e insuficiência cardíaca congestiva. Alimentação rica em potássio deve ser utilizada para prevenir hipocalemia. É recomendado dormir com cabeceira elevada.

2. Desmopressina: Atua nos túbulos renais prevenindo poliúria noturna e aumentando a pressão pela manhã. Pode ser utilizada na forma de spray nasal (10 a 40 µg) ou via oral (100 a 400 µg)⁵⁵. Hiponatremia é um efeito colateral potencial e deve ser monitorada.

3. Midodrina: Droga anti-hipotensiva mais utilizada nos EUA e Europa para HO. É uma prodroga cujo principal metabólito ativo atua sobre receptores adrenérgicos pós-sinápticos produzindo vasoconstrição em arteríolas e veias, sem modificação da frequência cardíaca e sem cruzar a barreira hematoencefálica. Um estudo multicêntrico, controlado por placebo, randomizou um grupo heterogêneo de 171 pacientes com HO, incluindo pacientes com DP, para receber 10 mg de midodrina, 3 vezes/dia ou placebo⁵⁶. A midodrina foi significativamente superior no controle dos sintomas e na melhora da PA, especialmente sistólica. O uso concomitante de meias compressivas ou fludrocortisona não trouxe melhora adicional^{42,56}.

É recomendada em monoterapia ou terapia combinada (com fludrocortisona, por exemplo). A dose inicial é de 2,5 mg/2-3 vezes/dia, aumentando gradualmente até 10 mg/3 vezes/dia. A hipertensão supina é um efeito adverso comum (25% casos) e pode ser severa. A última dose deve ser administrada pelo menos 4 h antes de dormir e a PA deve ser monitorada. É contraindicada em doença cardíaca severa, em pacientes com história de AVC ou AITs, insuficiência renal aguda, retenção urinária, feocromocitoma e tireotoxicose.

4. Di-hidroxi-fenil-serina (L-DOPS): É uma prodroga convertida pela dopa-descarboxilase em noradrenalina. Estudo Classe I com grupo de pacientes em hemodiálise demonstrou melhora dos sintomas. Em estudos Classe III com pacientes com hipotensão ortostática neurogênica⁵⁷, MAS e PAF⁵⁸⁻⁶⁰, foi efetiva no controle dos sintomas. A ingestão concomitante de inibidores da dopa-descarboxilase em altas doses (200 mg) inibe a resposta pressórica da L-DOPS. Não está claro se as doses usuais utilizadas na DP, combinadas com levodopa, causam o mesmo efeito⁶¹. Faltam estudos que permitam uma recomendação sobre seu uso na DP até o momento.

5. Domperidona: É um antagonista periférico de receptor D2 e foi sugerido como tratamento de HO por que receptores de dopamina pré-sinápticos em terminais simpáticos também modulam a liberação de noradrenalina. Um estudo Classe III, com 17 pacientes com DP, comparou domperidona com fludrocortisona, demonstrando melhor resposta com domperidona⁵⁴.

Outros tratamentos sem evidência clara são utilizados para melhora sintomática de HO: octreotida (25-50 µg); efedrina (15 mg/3 vezes/dia); ioimbina (6 mg/dia); diidroergotamina (3 a 5 mg/dia); eritropoetina; indometacina (75-150 mg/dia)^{37,42,44}.

Conclusões: A fludrocortisona é possivelmente efetiva no tratamento da HO na DP (Nível C). Faltam estudos randomizados e controlados. Os dados são insuficientes para recomendar ou refutar o tratamento medicamentoso com domperidona, desmopressina ou octreotida, embora suas ações farmacológicas sejam consistentes com melhora da HO (Nível U).

Contexto clínico: A boa prática clínica recomenda que todos os pacientes sejam orientados sobre situações que potencialmente desencadeiam sintomatologia e que medidas não-farmacológicas sejam adotadas. As medicações potencialmente hipotensoras devem ser identificadas e, sempre que possível, retiradas. É aconselhável a simplificação do tratamento antiparkinsoniano buscando a monoterapia com levodopa. Drogas como selegilina, bromocriptina e agonistas dopaminérgicos devem ser evitadas.

A avaliação criteriosa da PA para identificar hipertensão supina associada à hipotensão ortostática deve ser realizada antes de iniciar e monitorada durante o tratamento farmacológico. Existe evidência limitada que suporta o tratamento medicamentoso da HO em DP. Os estudos disponíveis em geral incluem pequenos grupos de pacientes com DP; estudos maiores agrupam populações heterogêneas, limitando uma recomendação específica para DP. Das medicações disponíveis no Brasil, a fludrocortisona é possivelmente efetiva para tratamento farmacológico da HO na DP (Nível C). Não é possível recomendar ou refutar outras intervenções farmacológicas com base nas evidências atuais (Nível U).

DISFUNÇÃO GASTROINTESTINAL

Quais são os tratamentos efetivos para disfunção gástrica? A disfunção gastrointestinal (DGI) na DP é muito comum, podendo preceder em muitos anos o início dos sintomas motores⁶². Interfere significativamente com a qualidade de vida dos pacientes e suas principais manifestações clínicas envolvem todo o tubo digestivo (boca-ânus), levando a problemas dentários, diminuição da produção de saliva, sialorreia, disfagia orofaríngea, disfagia esofágica, dispepsia, constipação intestinal e perda de peso^{63,64}. Eventualmente, complicações graves podem ocorrer, necessitando abordagem imediata, muitas vezes com intervenção cirúrgica. Exemplos de urgências gastrointestinais na DP são o megacólon, volvo de sigmoide e perfuração de alça intestinal. Não se pode esquecer também que o próprio tratamento da DP é responsável, em parte, por estas DGI. Os anticolinérgicos, por exemplo, levam a constipação intestinal, enquanto a levodopa pode levar a dispepsia⁶⁵.

Tratamento farmacológico. A estratégia para o tratamento baseia-se no bloqueio de receptores dopaminérgicos gástricos, acelerando o esvaziamento gástrico^{64,65}.

1. Cloridrato metoclopramida e cisaprida: Estão contraindicados porque embora bloqueiem receptores dopaminérgicos gástricos, também alcançam o Sistema Nervoso Central via barreira hematoencefálica (BHE), levando ao bloqueio de receptores dopaminérgicos estriatais e consequente piora dos sintomas motores parkinsonianos (Classe IV).

2. Domperidona (comprimidos de 10 mg ou suspensão 1 mg/mL. Dose máxima de 80 mg/dia): Ação semelhante à metoclopramida, porém não atravessa a BHE, podendo ser usada com segurança (Classe IV).

3. Outros: Existem alternativas como os agonistas da motilina (eritromicina), pró-cinéticos outros como o betanecol, clonidina e como solução final marcapasso gástrico que ainda não foram estudados em DP.

Conclusões: Os dados ainda são insuficientes para recomendação de tratamento da disfunção gástrica, uma vez que não existem estudos específicos com estas medicações em DP. Nível de recomendação U.

Contexto clínico: Embora ainda não existam estudos que recomendem ou refutem o uso da domperidona, nossa sugestão é usá-la como primeira opção. Não usar metoclopramida ou bromoprida devido ao risco de piorar os sintomas parkinsonianos motores. A presença de *Helicobacter pylori* também deverá ser tratada porque interfere com a absorção da levodopa devido à gastroduodenite⁶⁶. A disfunção gástrica é em parte responsável pelas flutuações motoras e discinesias induzidas por levodopa na DP.

Quais os tratamentos efetivos para constipação intestinal? Tratamento não-farmacológico. As principais medidas não-farmacológicas consistem em atividade física regular, ingestão de água e dieta rica em fibras, uma vez que auxiliam na motilidade intestinal. Suplementos alimentares à base de fibras como Psyllium, metilcelulose, poliacarbofila são boa opção para aumentar a quantidade de fibras da dieta. Os alimentos ricos em fibras são frutas, vegetais, pão integral, nozes, legumes, cereais integrais e farelos. Alimentos funcionais (probióticos, simbióticos, prebióticos e pós-bióticos), como é o caso do *Bifidobacterium animalis*, também auxiliam. Outra forma de facilitar o trânsito intestinal é “treinar” o hábito intestinal para ritualizar o ciclo de evacuações, uma vez que a defecação tem influência psíquica e social⁶⁵. Todas essas medidas são baseadas em estudos Classe IV.

Tratamento farmacológico. O tratamento farmacológico da constipação deve levar em conta um escalonamento da terapia, que consiste em uma sequência de agentes laxativos que auxiliam na motilidade intestinal. Os principais grupos de laxantes ou auxiliares da motilidade intestinal classificam-se em^{55,64,65,67-70,73}:

1. Emolientes fecais: Aumentam a quantidade de água retida nas fezes, amolecendo-as. No nosso meio utilizamos docussato de sódio, normalmente em associação com algum laxante de contato.

2. Laxantes de contato: Bisacodil (drágeas de 5 mg ou supositórios de 10 mg, dose máxima de 4 drágeas antes de deitar ou 1 supositório/dia).

3. Laxantes osmóticos: Causam secreção de água pelo intestino. Dentre eles destacam-se lactulose, sorbitol, sulfato de magnésio, polietilenoglicol (em associações), manitol. Muitos laxantes osmóticos precisam de poucos dias para mostrar eficácia, e eles podem resultar em uma sobrecarga de eletrólito e de volume em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca. Além disto, também podem causar cólicas abdominais, distensão e flatulência.

4. Toxina botulínica: Obstrução da via de saída das fezes na ampola anorretal também contribui para o alentecimento do trânsito intestinal na DP. Acredita-se que isto se deve a uma distonia focal do músculo puborectalis. Assim, uma das opções terapêuticas possíveis seria aplicação de Toxina Botulínica Tipo A⁷¹. Obviamente, como em todo tratamento com toxina, o benefício terapêutico não é permanente, durante em média 3 meses. Um dos efeitos colaterais possíveis seria a incontinência fecal, mas também é transitório⁷².

5. Outros: Outros tratamentos incluem novamente a eritromicina e o betanecol, outros laxantes irritativos como o sene e o tegaserode.

Conclusões: Existem 4 estudos Classe III^{67-69,73} e 1 estudo Classe II⁷⁰ que avaliam a eficácia de agentes farmacológicos para constipação intestinal e 1 estudo Classe III com toxina botulínica. Uma metanálise recente da Cochrane conclui que ainda não é possível fazer qualquer recomendação formal para o tratamento da DGI na DP com as evidências disponíveis. Assim, o manejo ainda será empírico até que futuros estudos bem desenhados e controlados estejam disponíveis⁷⁴.

Nível de evidência C: De acordo com o Colégio Americano de Gastroenterologia, existe uma recomendação que pode servir como auxílio no manejo da constipação intestinal, mas cabe ressaltar que não se trata de uma recomendação formal para o manejo da DGI em DP⁷⁵. Assim, os níveis de recomendação para fibras (Psyllium, policarbofila cálcica, metilcelulose e farelo), laxantes estimulantes e hidróxido de magnésio seriam grau B, enquanto os laxantes polietilenoglicol e lactulose e o tegaserode seriam grau A.

Contexto clínico: A maioria dos pacientes com DP refere constipação intestinal, tornando-se este o principal sintoma não-motor associado à doença. Alguns estudos mostram prevalência superior a 70%⁷², mas se levarmos em conta a definição de constipação intestinal como sendo menos de 3 evacuações por semana, o número absoluto de acometidos é menor. Em um estudo com follow-up de 12 anos, o risco relativo de desenvolver DP em quem tinha menos de 1 evacuação/dia foi 4 vezes maior do que em quem evacuava 2 ou mais vezes/dia⁷⁶. A constipação intestinal influencia na qualidade de vida dos doentes com DP e não pode ser subestimada.

DISFUNÇÃO URINÁRIA

A disfunção urinária ocorre em 27 a 71% dos pacientes com DP e predomina nos homens. Esta variação de frequência se deve à inclusão de outras formas de parkinsonismo e à falha na identificação dos sintomas urinários nas diversas casuísticas.

Os sintomas urinários ocorrem por disfunção do sistema nervoso periférico⁷⁷, ou pela perda do efeito inibitório sobre o reflexo urinário exercido pelos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra, mediado por receptores D1⁷⁸.

Os sintomas mais frequentes são os irritativos (frequência, urgência, incontinência e noctúria), ocorrendo em 57 a 83% dos pacientes com DP. As manifestações clínicas correlacionam-se com o achado urodinâmico de contrações involuntárias do detrusor, nos estágios iniciais do enchimento vesical (hiper-reflexia do detrusor). Os sintomas obstrutivos (esvaziamento vesical incompleto, intermitência, hesitação e fraqueza do jato urinário) ocorrem em 17 a 27%^{79,80}.

Duas séries investigaram a prevalência de sintomas urológicos em pacientes com DP, comparando-os com controles. Os pacientes com DP apresentaram uma prevalência significativamente maior de urgência, esvaziamento vesical incompleto, noctúria, aumento da frequência diurna e urge-incontinência. Sintomas obstrutivos (sensação de hesitação e jato urinário curto) foram mais frequentes nos homens, talvez pela sobreposição com sintomas prostáticos^{78,81}.

Um estudo brasileiro controlado⁸² avaliou do ponto de vista urodinâmico 61 pacientes com DP e 74 controles, tendo observado uma prevalência de 39,3% de disfunção urinária, contra 10,8% do grupo controle. Todos os pacientes sintomáticos apresentavam sintomas irritativos e 25% destes tinham sintomas obstrutivos relacionados à DP, sendo o mais comum esvaziamento vesical incompleto. O sintoma irritativo mais comum foi a noctúria, seguida por frequência e incontinência urinária. A sintomatologia urinária não se associou ao sexo, duração e gravidade da doença, hipotensão postural e sintomas ortostáticos, nem aos sinais cardeais e ao tratamento com a levodopa. Somente a idade dos pacientes se correlacionou com a disfunção urinária, o mesmo se observando no grupo controle.

Outras publicações relacionam a presença de sintomas urinários com tempo médio de sintomas motores de 5,75 anos⁸³, ou com a gravidade da DP⁸⁴.

Mecanismos infravesicais, como a disfunção do esfíncter uretral ou do soalho pélvico, podem originar disfunção urinária, mas são relatados em poucos estudos⁷⁹.

O manejo terapêutico das disfunções urinárias da DP é complexo, devido aos efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos e ao risco de deterioração após o tratamento cirúrgico da uropatia obstrutiva nestes pacientes⁸⁵.

O subcomitê de Padronização de Qualidade da Academia Americana de Neurologia publicou em 2010 os parâmetros para tratar os sintomas não-

motores da DP, concluindo que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar os tratamentos específicos para incontinência urinária (Nível U). Recomendou também novas pesquisas multidisciplinares direcionadas à resolução destes problemas⁴⁴.

Quais são os tratamentos dos sintomas irritativos? A síndrome da bexiga hiperativa é uma condição comum na DP, com impacto negativo na qualidade de vida. Os sintomas de bexiga neurogênica, principalmente urgência e frequência, respondem ao tratamento com drogas anticolinérgicas, sendo as mais usadas a oxibutinina (2,5 a 15 mg/dia), a oxibutinina de longa ação e transdérmica (5 a 30 mg/dia) e a tolterodina (longa ação, 2 a 4 mg/dia, dose única)⁷⁷. Os efeitos colaterais mais comuns são jato urinário curto, boca seca, dificuldade de acomodação visual, constipação e agravamento do glaucoma.

Caso o tratamento com anticolinérgicos não apresente resultados suficientes, pode ser adicionado um antidepressivo tricíclico, o hidrocloreto de imipramina.

Num estudo Classe III com 30 pacientes com DP, observou-se relaxamento pélvico incompleto ou retardado em 11 deles, ocorrendo melhora com apomorfina subcutânea (4 mg). Não se observou melhora da hiper-reflexia do detrusor⁸⁶.

Um estudo Classe III com 10 pacientes com DP e sintomas urinários, o estudo urodinâmico pré e pós-apomorfina evidenciou que esta melhora o esvaziamento vesical, o fluxo urinário e reduz o volume residual pós-miccional, tendo sido observado um alargamento do esfíncter distal da uretra após a sua aplicação⁸⁷.

Numa série de nove pacientes com sintomas urológicos e DP, o efeito da levodopa na hiper-reflexia do detrusor foi variável, podendo melhorar ou desaparecer no período *off*, ou melhorar sob o efeito da levodopa⁸⁸.

A injeção intravesical de toxina botulínica (TB) tem sido cada vez mais utilizada nos pacientes com bexiga hiperativa refratária aos anticolinérgicos. Várias publicações sugerem efeitos benéficos da aplicação intravesical na bexiga neurogênica secundária a lesões medulares. Uma revisão para a base de dados Cochrane concluiu que o uso terapêutico da TB intravesical é relativamente recente, e que eventos adversos no curto e longo prazo podem ocorrer com o aumento das suas indicações. Os estudos experimentais com seguimento longo não incluíram participantes em número suficiente para garantir que não ocorram eventos adversos graves. A dose ótima de TB que atenda aos critérios de eficácia e segurança também ainda não foi

determinada. Esta revisão, no entanto, não especifica o papel da TB na bexiga neurogênica relacionada à DP⁸⁹.

Quais são os tratamentos dos sintomas obstrutivos? O diagnóstico etiológico da obstrução deve descartar causas estruturais, e o tratamento imediato deve restaurar a excreção urinária através de sondagem, se necessário.

A medicação dopaminérgica melhora o esvaziamento vesical, através do relaxamento do esfíncter estriado externo. Um estudo Classe III da pressão uretral demonstrou seu decréscimo após tratamento com levodopa em 10 pacientes com DP e sintomas urológicos, ocorrendo um aumento da pressão uretral após uma semana sem levodopa⁹⁰.

A literatura mostra dados conflitantes sobre a dissinergia do esfíncter vesical na DP, sendo a micção descrita em algumas publicações como sinérgica. Os alfabloqueadores têm ação na hipertonia uretral, com o risco de hipotensão arterial⁹¹.

A indicação de cirurgia prostática deve ser analisada com cautela, precedida por avaliação clínica, urodinâmica e eletromiográfica, pelo risco elevado de incontinência pós-cirúrgica. Uma alternativa para o caso de obstrução prostática é a prótese endouretral⁹¹.

A hiporreflexia do detrusor é um sintoma raro, geralmente relacionada ao uso de anticolinérgicos. Se houver necessidade do seu uso, deve ser combinado com cateterização intermitente para prevenir infecção urinária⁷⁹.

A estimulação do núcleo subtalâmico (NST), terapia eficaz para melhorar o período *off* e as discinesias na fase avançada da DP, pode melhorar a função vesical. Estudos de urodinâmica em pacientes tratados com estimulação bilateral do NST mostraram normalização da sensação de enchimento vesical (Classe IV)^{92,93}.

A estimulação do NST modula o controle cortical da função urinária, retardando o primeiro desejo miccional e aumentando a capacidade vesical. Um estudo Classe III avaliou as mudanças do fluxo sanguíneo cerebral regional em 11 pacientes submetidos a estimulação cerebral profunda bilateral, através da tomografia de emissão de pósitrons. Seus resultados sugerem que a estimulação cerebral profunda melhora a disfunção vesical, através de facilitação do processamento da informação proveniente da bexiga^{94,95}.

Conclusões: Não há estudos aleatorizados e controlados com anticolinérgicos no tratamento dos sintomas irritativos, mas seu mecanismo de ação e uso clínico disseminado são consistentes com resultados benéficos - dados insuficientes, Nível de evidência U. Não existem evidências suficientes para tratar a incontinência urinária na DP com apomorfina, toxina botulínica

intravesical ou estimulação cerebral profunda - dados inadequados ou conflitantes - Nível de evidência U.

Contexto clínico: Os anticolinérgicos beneficiam os sintomas irritativos que geram incontinência urinária na DP, são amplamente usados e podem causar quadro confusional na DP.

DISFUNÇÃO SEXUAL

Quais tratamentos são eficazes para a disfunção sexual na DP? A disfunção sexual é um problema frequente, porém pouco investigado na DP. Disfunção erétil e alteração da ejaculação foram descritos em 79% dos homens com DP e redução da libido em 44%; em mulheres a diminuição da libido ocorre em mais de 70%⁹⁶.

A disfunção na DP é multifatorial: além da contribuição do comprometimento autonômico na doença, depressão, idade, comorbidades, uso de medicamentos, alteração da imagem corporal e dependência do companheiro completam o quadro^{97,98}.

A principal manifestação da disfunção sexual na DP é a diminuição da libido em mulheres e a disfunção erétil em homens⁵⁵. No entanto, outras queixas comuns são: em mulheres, dificuldade em atingir o orgasmo, redução do desejo sexual e insatisfação sexual e, em homens, além da disfunção erétil, insatisfação sexual, ejaculação precoce e dificuldade em atingir o orgasmo⁹⁹.

Há poucos estudos terapêuticos envolvendo a disfunção sexual na DP. O tema muitas vezes não é abordado durante as consultas médicas de rotina como deveria, porque tanto pacientes como médicos frequentemente ficam constrangidos em conversar a respeito¹⁰⁰.

O foco principal dos estudos é o tratamento da disfunção erétil, que engloba o uso de inibidores da fosfodiesterase (principalmente a sildenafil), agonistas dopaminérgicos, reposição de testosterona, estimulação cerebral profunda e administração intracavernosa de prostaglandina E1. A disfunção erétil é definida como incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana suficiente para desempenho sexual satisfatório (NIH).

O inibidor seletivo da fosfodiesterase-5, citrato de sildenafil, é a droga mais usada para o tratamento de disfunção erétil mundialmente, na população geral e também na DP⁵⁵. O uso de inibidores da fosfodiesterase na DP já se mostrou seguro, porém pode desencadear hipotensão ortostática¹⁰¹, particularmente em pacientes com DP e disautonomia, portanto o médico deve aferir a pressão arterial em decúbito e em pé antes de prescrever o medicamento. A sildenafil e os demais medicamentos do grupo inibem a fosfodiesterase GMP-cíclica específica, aumentando o relaxamento

do corpo cavernoso mediado por óxido nítrico¹⁰². Há dois estudos Classe IV avaliando o uso de sildenafil em pacientes com DP^{103,104}, na dose de 50 a 100 mg, que observaram melhora da função sexual nos pacientes com DP, sem efeitos colaterais significativos. Hussain et al.¹⁰⁵ observaram melhora significativa na capacidade de obter e manter uma ereção após 10 semanas de tratamento ativo com sildenafil em 12 pacientes com DP, iniciando com 50 mg e titulando até 100 mg, com alterações mínimas na pressão arterial (estudo Classe II)¹⁰⁵.

A apomorfina já foi usada para disfunção erétil em indivíduos sem DP e em pacientes parkinsonianos já se descreveu que ela causa ereção peniana⁶². O sítio de ação da apomorfina é o núcleo paraventricular do hipotálamo. A apomorfina sublingual na dose de 2 a 4 mg se mostrou eficaz no tratamento da disfunção erétil, como indicado pelos resultados de um estudo duplo-cego multicêntrico de 8 semanas por Dula et al.¹⁰⁶, porém este estudo não avaliou especificamente pacientes com DP¹⁰⁶.

Um único relato de caso foi publicado de um paciente com ação benéfica potencial do ropinirol em paciente com DP e disfunção erétil¹⁰⁷.

Alguns estudos mostram que a deficiência de testosterona seria um fator adicional na explicação da alta frequência de disfunção erétil em pacientes com DP, já que ela afeta 20 a 25% dos homens acima de 60 anos na população geral e é causa documentada de depressão, fadiga, diminuição da libido e redução do desempenho no trabalho¹⁰⁸. Alguns autores sugerem que homens mais velhos com DP e sintomas não-motores refratários devem ser investigados para deficiência de testosterona antes de se atribuir os sintomas à DP. Em estudo de Okun et al.¹⁰⁹, 5 mg de gel tópico de testosterona administrados diariamente para homens com DP e deficiência de testosterona melhoraram os sintomas da deficiência da mesma (Classe IV).

Em pacientes com DP e disfunção erétil, sem resposta à farmacoterapia oral, a administração intracavernosa de prostaglandina E1 ativa é uma alternativa possível¹¹⁰. Já se demonstrou benefício também da estimulação cerebral profunda sobre a disfunção erétil em homens com DP, particularmente naqueles com menos de 60 anos (estudo Classe IV)¹¹¹. Finalmente, como último recurso, para pacientes que não respondam ao tratamento convencional, a prótese peniana pode representar uma opção⁵⁵.

Hipersexualidade é descrita na DP e faz parte da síndrome de desregulação dopaminérgica, geralmente em associação com terapia dopaminérgica, particularmente os agonistas³⁷. Em caso de hipersexualidade, além de modificar a terapia dopaminérgica, podem ser prescritos antipsicóticos atípicos, como a clozapina. Em caso de hipersexualidade ativa e repetida, pode

ser necessária uma terapia antiandrogênica. Já foi descrito também um caso de hipersexualidade tratada com donepezil em um paciente com DP⁹⁷.

Conclusão: Os estudos avaliando o tratamento da disfunção sexual na DP são escassos e abordam basicamente a conduta na disfunção erétil. O citrato de sildenafil é possivelmente eficaz para tratamento da disfunção sexual na DP (Nível C). Não há estudos com outros inibidores de fosfodiesterase. Não há evidências suficientes da eficácia do uso de outras estratégias nesta população, incluindo apomorfina, agonistas dopaminérgicos e estimulação cerebral profunda.

Contexto clínico: Questionamento acerca de disfunção sexual deve fazer parte da avaliação de rotina dos pacientes com DP. Antes de se atribuir a queixa a um quadro de disautonomia, devem ser excluídas outras causas, como depressão e efeitos colaterais de medicamentos.

DISTÚRBIOS DA TERMORREGULAÇÃO

Quais tratamentos são eficazes para os transtornos da termorregulação? A presença de hiperidrose e de distúrbios da termorregulação na DP tem sido descrita ao longo do tempo. Entretanto, apenas nos últimos anos essas sintomas têm sido objeto de maior atenção. Estudos recentes estimam que 2/3 dos pacientes com DP apresentam sudorese excessiva, que pode estar presente tanto na fase off como durante períodos de discinesias da fase on¹¹²⁻¹¹⁴. Pacientes que evoluem com deterioração de fim de dose frequentemente apresentam aumento episódico da sudorese ou outros transtornos da termorregulação. Estudo com medidas sequenciais de sudorese em pacientes com flutuações motoras com deterioração de fim de dose demonstrou que os níveis de sudorese são maiores nos períodos de maior escore na escala UPDRS¹¹⁵.

Quando comparados com controles normais, pacientes na ausência de medicação apresentam maior intensidade de sudorese, enquanto após a medicação a sudorese era igual aos controles¹¹⁶. Por outro lado, a suspensão abrupta da medicação dopaminérgica pode causar sudorese intensa, hipertermia, taquipnéia, taquicardia e alterações cognitivas. Em casos mais graves, pode ocorrer rabdomiólise. Essas observações sugerem que a levodopa desempenha papel importante na regulação dos mecanismos termorregulatórios em pacientes com DP. Como forma frustra da síndrome neuroléptica maligna, a hipertermia isolada pode ocorrer 10-15 dias após início de tratamento com clozapina ou após retirada abrupta de anticolinérgicos e amantadina¹¹⁷.

Sanghera et al.¹¹⁸ relataram paciente com DP que apresentava sudorese profusa generalizada que desapareceu após estimulação do núcleo subtalâ-

mico. A sudorese retornava quatro horas após se desligar o gerador de pulso e cessava novamente após este voltar a ser ligado.

Estudos não controlados, com poucos pacientes, mostraram moderada eficácia de agentes como cloreto de alumínio, anticolinérgicos (glicopirrolato), iontoforese e toxina botulínica para o tratamento de hiperidrose focal^{55,119}.

Conclusão: Embora vários estudos abertos, não controlados sugiram benefício da levodopa no controle da sudorese excessiva e de uma série de substâncias como cloreto de alumínio e glicopirrolato no tratamento da hiperidrose focal, não existem estudos controlados para o tratamento dos distúrbios da termorregulação na DP (estudos Classe IV, Nível de recomendação U).

Contexto clínico: A levodopa e outros agentes dopaminérgicos podem aliviar, ou raramente acentuar, os sintomas. A fisiopatologia dos transtornos da termorregulação na DP provavelmente envolve múltiplos mecanismos neurais. O hipotálamo depende de modulação dopaminérgica para seu funcionamento normal e parece desempenhar papel central nessa disfunção. Entretanto, algumas áreas corticais, tálamo, tronco cerebral e medula espinal provavelmente desempenham papel complementar para a regulação da temperatura corporal⁶³.

O tratamento mais efetivo para sudorese excessiva e disfunção termorregulatória da DP consiste no ajuste das doses de medicação dopaminérgica¹²⁰. Quando a hiperidrose é focal, o tratamento pode ser feito com agentes tópicos que incluem: cloreto de alumínio, anticolinérgicos (glicopirrolato) e iontoforese (técnica não-invasiva que utiliza corrente elétrica contínua). A toxina botulínica tem sido usada para hiperidrose axilar, palmar e plantar com bons resultados.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

Pacientes que apresentam deterioração de fim de dose podem apresentar flutuações sensoriais, autonômicas, psiquiátricas e motoras. Embora pouco frequente, a dispneia pode ser um sintoma importante associado a flutuações da terapia com levodopa. Embora seja um sintoma que acompanha as oscilações motoras, outras causas de dispneia devem ser consideradas, tais como doenças pulmonares, cardíacas e ansiedade. Dessa forma, impõe-se a identificação da causa da dispneia para que se possa instituir o tratamento adequado. Quando outras causas são excluídas e a dispneia pode ser atribuída à deterioração de fim de dose, a adição de um inibidor da COMT ou de um agonista dopaminérgico de meia-vida mais longa pode aliviar esse sintoma¹²¹.

Causa rara de insuficiência respiratória aguda é a paralisia da prega vocal, uni ou bilateral, que raramente ocorre nas fases avançadas da DP¹²². Outra causa potencial de insuficiência respiratória e infecção pulmonar consiste em penetração laríngea e aspiração silenciosa em pacientes que apresentam sialorreia diurna²⁵.

Indivíduos adultos normais deglutem preferencialmente durante a expiração. Quando ocorre durante a inspiração, segue-se imediatamente uma expiração. Estudos com eletromiografia que registram a ocorrência de cada deglutição durante o ciclo respiratório sugerem que pacientes com DP apresentam incoordenação entre deglutição e respiração durante a alimentação. Quando comparados com um grupo controle, pacientes com DP deglutiam preferencialmente durante a inspiração e com menor volume corrente. Além disso, pacientes com DP exibem mais períodos inalatórios pós-deglutição. A incidência elevada de disfagia orofaríngea e o risco de pneumonia aspirativa encontrado em pacientes com DP podem ser, em parte, relacionados ao comprometimento da coordenação entre respiração e deglutição¹²³.

Estudo avaliou a função pulmonar em 53 pacientes com DP que não apresentavam sintomas de disfunção pulmonar ou cardíaca. Foi encontrada disfunção pulmonar significativa do tipo restritiva, parcialmente responsiva a levodopa¹²⁴.

Distúrbios respiratórios podem contribuir para a disartria, frequentemente encontrada na DP. Estudo de correlação entre capacidade vital, fonação vocálica sustentada e inteligibilidade sugere que a mobilidade torácica esteja reduzida na DP e pode contribuir para a disartria. Embora o tratamento farmacológico resulte em melhora parcial desse distúrbio, é possível que as discinesias contribuam negativamente para a disfunção do controle respiratório¹²⁵.

Quais tratamentos são eficazes para o tratamento de distúrbios respiratórios na DP? Quando a dispneia puder ser atribuída à deterioração de fim de dose, a adição de um inibidor da COMT ou de um agonista dopaminérgico de meia-vida mais longa pode aliviar esse sintoma¹²¹.

Disartria associada a distúrbios respiratórios apresenta melhora parcial com o tratamento farmacológico adequado.

O controle das discinesias pode melhorar a disfunção respiratória.

Conclusão: Diversas medidas podem ser úteis para o tratamento dos distúrbios respiratórios associados à DP. Entretanto, faltam estudos controlados para o tratamento desses transtornos (estudos Classe IV, Nível de recomendação U).

Contexto clínico: Distúrbios respiratórios são frequentes na DP e podem estar associados a mecanismos diversos que incluem: oscilações motoras (associadas à deterioração de fim de dose ou a discinesias), transtornos da coordenação entre deglutição e respiração e transtornos restritivos da caixa torácica. Medidas que visem melhor controle dos sintomas motores com redução dos períodos *off* e das discinesias podem reduzir o impacto desses distúrbios.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006; 21:800-808.
2. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 1): S14-S22.
4. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:323-332.
5. Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1994;74:9-16.
6. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
7. Douglas CR. Fisiologia da deglutição. In: Douglas CR (Ed), *Patofisiologia oral*. São Paulo: Pancast, 1998:273-285.
8. Furkim AM, Silva RG. Programas de reabilitação em disfagias neurogênicas. *Frontis Ed*, 1999.
9. Yamada EK, Siqueira KO, Xerez D, Koch HA, Costa MM. [The influence of oral and pharyngeal phases on the swallowing dynamic]. *Arq Gastroenterol* 2004;41:18-23.
10. Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:121-122.
11. Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH, et al. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:106-112.
12. Ali GBN, Wallace KL, Scharwartz R, DeCarle DDJ, Zagam AS, Cook AJ. Mechanisms of oral pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996;110: 383-392.
13. Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Igata A. Videofluorographic study of swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1998;Spring 13(2):95-100.
14. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kahrilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by videofluoroscopy and videoendoscopy. *Folia Phoniatr Logop* 1998;50:311-319.
15. Easterling C, Grande B, Kern M, Sears K, Shaker R. Attaining and maintaining isometric and isokinetic goals of the Shaker exercise. *Dysphagia* 2005;20:133-138.
16. Gage H, Storey L. Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2004;18:463-482.
17. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:31-36.
18. Dogu O, Apaydin D, Sevin S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus blind intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(2):93-96.
19. Madeira CM. Boca. In: Madeira CM (Ed). *Anatomia da face: bases anatomo-funcionais para a prática odontológica*. São Paulo: Sarvier, 1998:97-113.

20. Thiessen L, Oliveira MG. Deglutição. *Revista Odonto Ciência* 1998;26:69-81.
21. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD. Sialorrhea: a management challenge. *Am Fam Physician* 2004;69(11):2628-2634.
22. Manrique D. Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(5):566-569.
23. Boyce HW, Bakheet MR. A review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(2):89-97.
24. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Is silent aspiration a risk factor for respiratory infection in Parkinson's disease patients? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14(8):646-648.
25. Nobrega AC, Rodrigues B, Melo A. Silent aspiration in Parkinson's disease patients with diurnal sialorrhea. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:117-119.
26. Nobrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Scarpel RD, Neves CA, Melo A. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:243-245.
27. Nobrega AC, Rodrigues B, Torres AC, Enzo A, Melo A. Does botulinum toxin decrease frequency and severity of sialorrhea in Parkinson's disease? *J Neurol Sci* 2007;253:85-87.
28. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:244-247.
29. Friedman A, Potulska A. Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhea and results of treatment with botulinum toxin. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7(4):329-332.
30. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(4):538-540.
31. Bushara KO. Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses* 1997;48:337-339.
32. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. *Mov Disord* 1999;14(6):1057.
33. Marks L, Weinreich J. Drooling in Parkinson's disease: a novel tool for assessment of swallow frequency. *Int J Lang Commun Disord* 2001;36:288-291.
34. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18(6):685-688.
35. Giess R, Naumann M, Wernwe E, Riemann R, Beck M, Puls I, Reiners C, Toyka KV. Injections of botulinum toxin A into salivary glands improve sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):121-123.
36. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(1):37-40.
37. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-245.
38. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004;109:45-51.
39. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:1400-1404.
40. Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1470-1471.
41. Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease: a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102.

42. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;13:930-936.
43. Kearney F, Moore A, Donegan C. Orthostatic hypotension in older patients: reviews in *Clinical Gerontology* 2007;17:259-275.
44. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74(11):924-931.
45. Mathias CJ. Autonomic disease: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl III):iii31-iii41.
46. Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:195-204.
47. Jamnadas-Khoda J, Koshy S, Mathias CJ, Muthane UB, Ragothaman M, Dodaballapur SK. Are current recommendations to diagnose orthostatic hypotension in Parkinson's disease satisfactory? *Mov Disord* 2009;24(12):1747-1751.
48. Kim JS, Lee KS, Song IU, Kim YI, Kim SH, et al. Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. *J Neurol Sciences* 2008 270:122-126.
49. Van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000;10:35-42.
50. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997;7:321-326.
51. Tanaka H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. *Lancet* 1997;349:175.
52. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1975;24:381-384.
53. Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension: treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol* 1975;32:50-51.
54. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;15(22):1543-1549.
55. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S224-S232.
56. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng K-N, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomised double-blind multicentre study. *JAMA* 1997;277:1046-1051.
57. Akizawa T, Koshikawa S, Iida N, et al. Clinical effect of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;90:384-390.
58. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threodihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1999;53:2151-2157.
59. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, et al. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 2001;11:235-242.
60. Kaufmann H, Saadia D, Voustantiouk A, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation* 2003;108:724-728.

61. Kaufmann H. The discovery of the pressor effect of DOPS and its blunting by decarboxylase inhibitors. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:477-484.
62. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-74.
63. Micielei G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 1:S32-4.
64. Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20(7):741-749.
65. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2(2):107-116.
66. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23(8):1065-1075.
67. Jost WH, Schimrigk K. Cisapride treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8(3):339-343.
68. Jost WH, Schimrigk K. The effect of cisapride on delayed colonic transit time in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1994;106(21):673-676.
69. Sullivan KL, Staffetti JF, Hauser RA, Dunne PB, Zesiewicz TA. Tegaserod (Zelnorm) for the treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(1):115-116.
70. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, Brunetti G, Pacchetti C. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007;22(9):1239-1244.
71. Albanese A, Brisinda G, Bentivoglio AR, Maria G. Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6): 1439-1440.
72. Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):69-73.
73. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16(6):1176-1177.
74. Coggrave M, Wiesel PH, Norton C. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD002115.
75. Brandt LJ, Schoenfeld P, Prather CM, Quigley EMM, Schiller LR, Talley NJ. Evidence-based position statement on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(Suppl):S1-S21.
76. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(3):456-462.
77. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(6):793-800.
78. Singer C, Weiner WJ. Autonomic dysfunction in men with Parkinson disease. *Eur Neurol* 1992;32:134-140.
79. Singer C. Urological dysfunction. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I (Eds). *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. Human Press, New Jersey, USA, 2005.
80. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the International Prostate Symptom Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429-433.
81. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001;92:76-78.
82. Campos-Sousa RN, Quagliato EMAB, da Silva BB, Carvalho Jr. RM, Ribeiro SC, Carvalho DFM. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(2-B):359-363.

83. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with Parkinsonism who should not have urological surgery. *Brit J Urol* 1997;80:100-104.
84. Araki I, Kitahara M, Tomoyouki O, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000;164:1640-1643.
85. Vassel P, Robain G, Pichon J, Chartier-Kastler E, Ruffion A. Lower urinary tract dysfunction and parkinsonian syndromes. *Prog Urol* 2007;17(3):393-398.
86. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, et al. Urodynamic and neuro-physiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 507-511.
87. Christmas TJ, Chapple CR, Lees AJ, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1998;2:1451-1453.
88. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, ET al. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Brit J Urol* 1985;57:652-656.
89. Duthie James B, Herbison G Peter, Wilson David Iain, Wilson Don. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub3.
90. Ras S. Parkinsonism and neurogenic bladder: experimental and clinical observations. *Urol Res* 1976;4:133-138.
91. Soler JM, Le Portz B. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Ann Urol (Paris)* 2004;38(Suppl 2):S57-S61.
92. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR, Werdelin L. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007;22:220-225.
93. Seif C, Herzog J, van der HC, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004;55:118-120.
94. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 12):3366-3375.
95. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008;131:132-145.
96. Pfeiffer RF. Gastrointestinal, urological, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S94-S97.
97. Scheiber-Nogueira MC. Sexualité et troubles du comportement sexuel dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2008;164:185-190.
98. Lucon M, Pinto ASS, Simm RF, Haddad MS, Arap S, Lucon AM, Barbosa ER. Avaliação da disfunção erétil em pacientes com doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59 (3A):559-562.
99. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *J Sex Mar Ther* 2004;30:95-105.
100. Bronner G. Practical strategies for the management of sexual problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S96-S100.
101. Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256 (Suppl 3):S293-S298.
102. O'Sullivan JD. Apomorphine as an alternative to sildenafil in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:681.
103. Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:305-308.
104. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L, et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002;41:382-386.

105. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:371-374.
106. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'Neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction: the Apomorphine Study Group. *Urology* 2000;56:130-135.
107. Fine J, Lang AE. Dose-induced penile erections in response to ropinirole therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:701-702.
108. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002;59:807-811.
109. Okun M, Walter BL, McDonald WM, Tenover JK, Green J, Juncos J, DeLong MR. Beneficial effects of testosterone replacement for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002;59:1750-1753.
110. Basson R. Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2:177-185.
111. Castelli L, Perozzo P, Genesia ML, Torre E, pesare M, Cinquepalmi A, et al. Sexual well being in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1260-1264.
112. Hillen ME, Sage JL. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1180-1183.
113. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-413.
114. Witjas T, Kaphan E, Regis J, et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1729-1734.
115. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. *Mov Disord* 2007;22(6):828-832.
116. Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL. Paroxysmal drenching sweats in idiopathic parkinsonism: Response to propranolol. *Neurology* 1982;32(2):A162.
117. Lowee CM, Grube RR, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacoter* 2007;41:1700-1704.
118. Sanghera MK, Ward C, Stewart RM, Mewes K, Simpson RK, Lai EC. Alleviation of drenching sweats following subthalamic deep brain stimulation in a patient with Parkinson's disease: a case report. *J Neurol Sci* 2009;285(1-2):246-249.
119. Grunfel A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:87-102.
120. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(Suppl 7): S42-S47.
121. Khan W, Naz S, Rana AQ. Shortness of breath, a 'wearing-off' symptom in Parkinson's disease. *Clin Drug Invest* 2009;29(10):689-691.
122. Kim HJ, Jeon BS. Acute respiratory failure due to vocal cord paralysis in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(12):1862-1863.
123. Gross RD, Atwood Jr. CW, Ross SB, Eichhorn KA, Olszewski JW, Doyle PJ. The coordination of breathing and swallowing in Parkinson's disease. *Dysphagia* 2008;23(2): 136-145.
124. Pal PK, Sathyaprabha TN, Tuhina P, Thednnarasu K. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. *Mov Disord* 2007;22(3): 420-424.
125. De Letter M, Santens P, De Bodt M, Van Maele G, Van Borsel J, Boon P. The effect of levodopa on respiration and word intelligibility in people with advanced Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(6):495-500.



Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Carlos Roberto de Mello Rieder e Delson José da Silva

COMPOSIÇÃO

Márcio da Cunha Andrade, Clécio de Oliveira Godeiro Jr.
Sônia Maria César de Azevedo S.M.M. Gomes,
José Marcelo Ferreira Bezerra

Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson

COORDENAÇÃO

Carlos Roberto de Mello Rieder

Delson José da Silva

COMPOSIÇÃO

Márcio da Cunha Andrade

Clécio de Oliveira Godeiro Jr.

Sônia Maria César de Azevedo S.M.M. Gomes

José Marcelo Ferreira Bezerra

INTRODUÇÃO

Durante os últimos anos, a estimulação cerebral profunda (DBS) tem sido estabelecida como um tratamento seguro e eficaz para um grupo selecionado de pacientes com a doença de Parkinson (DP)¹⁻⁶. O DBS pode trazer uma redução marcada dos sintomas parkinsonianos e trazer melhorias significativas na qualidade de vida de pacientes adequadamente selecionados. A identificação de pacientes que são os mais prováveis de se beneficiar de DBS é extremamente importante, sendo o primeiro passo para uma bem-sucedida intervenção cirúrgica. Este capítulo apresentará os vários aspectos que devem ser considerados na seleção adequada destes pacientes.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Embora a cirurgia como opção terapêutica na DP tenha iniciado seu desenvolvimento ainda no começo do século XX, no final da década de 60, com a introdução da levodopa, houve uma redução acentuada da opção cirúrgica como forma de tratamento da DP. As melhoras que a levodopa trouxe por ocasião de sua introdução foram tão espetaculares que se acreditava ter encontrado uma solução para esta doença. Contudo, após alguns anos os problemas relacionados com o uso crônico da levodopa se tornaram evidentes. As flutuações motoras e discinesias se tornaram problemas de difícil controle em uma proporção significativa de indivíduos. Com isso, a partir do final das décadas de 80 e os anos 90 houve um renascimento da neurocirurgia para a DP, e novas técnicas começaram a surgir^{7,8}.

As técnicas cirúrgicas mais utilizadas foram as ablativas, especialmente as talamotomias e palidotomias estereotáxicas realizadas por radiofrequência,

e mais recentemente a técnica de estimulação cerebral profunda conhecida como DBS, do inglês “*Deep Brain Stimulation*”. As técnicas ablativas são técnicas onde através de um orifício de trepanação um alvo nos núcleos da base é localizado e atingido por um eletrodo. Através desse eletrodo o neurocirurgião realiza uma lesão gerada por radiofrequência nestes núcleos. São características dos métodos ablativos a sua irreversibilidade e limitação quanto ao seu uso bilateralmente, devido ao aumento de morbidade, principalmente no que se refere à diminuição do volume da voz e alterações cognitivas.

Outros fatores contribuíram para o ressurgimento da cirurgia da DP. Um deles foi um melhor entendimento da organização funcional dos núcleos da base. Outro aspecto importante foi o de melhoria das técnicas estereotáticas neurocirúrgicas associada às melhorias nas técnicas de neuroimagem, permitindo visualizar várias partes dos núcleos da base. As técnicas modernas de estereotaxia utilizam alvos guiados por imagens de ressonância magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC) e modernamente por fusão de imagens de TC e RNM. Somada a isso, a utilização de monitorização eletrofisiológica intraoperatória, disponível em alguns centros, pode auxiliar na localização precisa de alvos cerebrais. Foi no início dos anos 90, com os trabalhos de Benabid e Pollak, que a cirurgia de implante de DBS foi introduzida, trazendo novos rumos no tratamento neurocirúrgico da DP. Desde então inúmeros trabalhos têm descrito a eficácia da técnica⁹⁻¹².

O cateter cerebral do DBS contém uma extremidade distal com quatro eletrodos e é implantado em um alvo cerebral profundo utilizando técnicas estereotáticas neurocirúrgicas, semelhantes às utilizadas nos procedimentos ablativos. Estes procedimentos geralmente utilizam imagens de RNM e TC, ou ambas em fusão¹³. Quando disponível, a confirmação neurofisiológica transoperatória através de microeletrodos pode auxiliar na precisão de alcance dos alvos desejados (núcleos cerebrais específicos)¹⁴. Os eletrodos do DBS são colocados através de estereotaxia por um orifício de trepanação e anestesia local, com o paciente acordado. Tal situação possibilita um controle fisiológico operatório adequado, bem como facilita a observação de efeitos adversos induzidos pela estimulação. Após o implante do eletrodo, o neuroestimulador (também chamado de gerador de pulso implantável) é sepultado, sob anestesia geral, geralmente na região subclavicular, muito semelhante a um marcapasso cardíaco. Os cabos extensores são tunelizados sob a pele, conectando os eletrodos ao neuroestimulador¹⁵. O Núcleo Subtalâmico (NST) e o Globo Pálido Interno (GPi) são os alvos mais utilizados atualmente no implante de DBS para tratamento da DP³. A escolha do alvo não foi tema da reunião de recomendações.

Além da necessidade de um centro altamente capacitado na técnica de

implante do DBS, são necessários para o sucesso do procedimento profissionais bem treinados na “arte” da programação do mesmo. Utilizando o programador de DBS, pode-se programar o gerador por telemetria, selecionando quais eletrodos do cateter quadripolar deseja-se utilizar na estimulação, bem como os parâmetros elétricos de estimulação (incluindo amplitude, largura de pulso e frequência de estimulação)¹⁶. Os mecanismos fisiológicos sobre o benefício da DBS são extremamente complexos e não bem compreendidos¹⁷⁻¹⁹. Independente do mecanismo fisiológico de ação, a DBS tem um efeito supressivo reversível no NST e GPi, bem como mimetiza os efeitos das ablações destes alvos.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os principais objetivos da cirurgia são buscar um benefício terapêutico mais constante e previsível de terapia médica, tais que os pacientes podem alcançar: (1) uma redução da gravidade dos períodos *off*; (2) aumento do tempo em *on* (3) redução de discinesias; (4) supressão do tremor refratário ao tratamento medicamentoso; (5) melhoria no desempenho das atividades de vida diária; (6) melhoria na qualidade de vida.

Quais sintomas melhoram com o tratamento cirúrgico da DP? A cirurgia é unicamente direcionada para o tratamento dos sintomas motores da DP. A sintomatologia que melhora com DBS no STN e GPi são as do período *off* (acinesia, rigidez, tremor), as distonias dolorosas e as discinesias. O benefício é maior no paciente que tem o maior escore motor do UPDRS no período *off* e o menor UPDRS no período *on*. De fato, o menor UPDRS no período *on* é melhor preditor de resposta do que a magnitude de melhora entre o *on* e *off*². O DBS no STN melhora a gravidade do tremor em torno de 80%, logo pacientes com tremor, como sintoma predominante, são bons candidatos para o DBS. A severidade da distonia no período *off* melhora em 90% e a dor reduz-se em 66%, logo distonia é também um bom critério de seleção para DBS. Alguns sintomas não respondem ao implante de DBS, tais como os sintomas axiais, especialmente marcha, instabilidade postural e freezing, e os distúrbios da fala^{20,21}. Sintomas parkinsonianos que não respondem com o pico de dose de levodopa não costumam responder ao DBS.

Embora o DBS seja um tratamento eficaz para sintomas motores da DP, ele não fornece uma cura e a doença vai continuar a progredir. No momento, o DBS deverá ser considerado em pacientes que não conseguem obter um controle adequado com terapia farmacológica otimizada.

A maioria dos ensaios com cirurgia na DP é de seguimentos inferiores a 6-12 meses. Outra limitação importante destes estudos são as metodo-

lógicas, comuns aos desenhos de estudo não analíticos. No entanto, em dois estudos o melhor tratamento medicamentoso foi comparado com a cirurgia de forma randomizada^{1,6}. No primeiro estudo (Classe II) foram avaliados 156 pacientes com DP avançada aleatoriamente randomizados para intervenção cirúrgica *vs.* não-cirúrgica (tratamento medicamentoso otimizado) e mostrou-se que após 6 meses a opção associada ao tratamento cirúrgico é mais efetiva que somente o tratamento medicamentoso em pacientes com grave comprometimento motor¹. No segundo e mais recente estudo os pacientes foram randomizados ou para DBS no NST bilateral (n=60) ou DBS no GPi bilateral (n=61) ou para tratamento clínico (n=134)⁶. Neste estudo controlado e randomizado, a cirurgia com DBS foi superior ao melhor tratamento clínico nos 6 meses de seguimento. O grupo com DBS apresentou aumento estatisticamente significativo do período *on*, sem discinesias, melhora na função motora e qualidade de vida quando comparado aos pacientes em tratamento clínico. No entanto, eventos adversos graves ocorreram em 49 pacientes com DBS e em 15 pacientes com terapia clínica (P<0,001), incluindo 39 eventos adversos relacionados com o procedimento e 1 morte secundária a hematoma intracraniano. Os efeitos a mais longo prazo não são bem estabelecidos²².

Qual paciente é candidato ao tratamento cirúrgico da DP? A correta seleção dos pacientes é certamente o fator mais importante no sucesso do tratamento cirúrgico. Várias publicações têm dado recomendações para indicação cirúrgica na DP^{4,23-25}. Abaixo são apresentados critérios que devem ser sempre obedecidos na seleção dos pacientes:

- Diagnóstico estabelecido da DP^{26,27}.
- O paciente obrigatoriamente tem que ser responsivo à levodopa. Exceto pacientes cujo sintoma predominante é o tremor, que podem se beneficiar de tratamento cirúrgico independente da resposta prévia à levodopa. Tremor de repouso, por exemplo, pode ser resistente a terapia dopaminérgica e necessitar de doses de levodopa não toleradas pelo paciente; dessa forma, há benefício independente da resposta à levodopa.
- Controle insatisfatório de sintomas motores com melhor tratamento clínico. Resposta à levodopa no pré-operatório é o melhor preditor para resposta positiva da cirurgia. Pacientes com parkinsonismo atípico não-responsivos à levodopa têm resposta pobre com implante de estimulador cerebral profundo. São candidatos a cirurgia pacientes com presença de flutuações motoras ao tratamento dopaminérgico (deterioração de final de dose, efeito “*on-off*” e doses

isoladas sem efeito), discinesias e/ou tremor não controlados com esquema medicamentoso. Uma das formas de definir a responsividade à levodopa é através da quantificação de mudanças no UPDRS motor. Levodopa responsivo tem sido definida como a redução de >25-50% na escala motora UPDRS (parte III) após administração de dose efetiva de levodopa em comparação com o período *off*. Sugere-se o uso de 200 mg de levodopa na primeira dose do dia.

- Pacientes que têm intolerância à medicação devem ser considerados candidatos para cirurgia.
- Possuir pelo menos 5 anos de doença. Pacientes com menor tempo de doença podem ser portadores de parkinsonismo atípico sem as manifestações ainda claras no início do curso da doença. Como mencionado previamente, pacientes com parkinsonismo atípico não apresentam boa resposta cirúrgica.
- Objetivo de melhora de sintomas motores do tipo tremor, bradicinesia e rigidez. Sintoma axial, especialmente marcha, instabilidade postural, freezing e distúrbio da fala que não respondem com o pico de dose de levodopa não costumam responder a cirurgia. Exceto freezing do período *off*, onde pode haver melhora. Freezing do período *on* apresenta pouca melhora²⁸.
- Paciente deve ter facilidade de acesso ao centro para realizar ajustes periódicos na programação do estimulador.

Conclusões: Existem evidências Classe B de recomendação de cirurgia para DP nas condições acima.

Quais os riscos do tratamento cirúrgico na DP? Em grandes séries de pacientes analisados com implante de DBS no NST há uma melhora motora significante com baixo perfil de morbidade. Em uma série de 100 casos consecutivos de implante de DBS na DP foram observados 7 casos de infecção pós-operatório, 1 infarto cerebral, 1 hematoma intracerebral, 1 hematoma subdural, 1 quadro de embolia gasosa, 2 casos de hematoma de ferida operatória necessitando de reintervenção, 2 de erosões de pele sob o gerador de DBS, 3 casos de crise convulsiva durante o procedimento, 6 casos de necessidade de revisão do posicionamento do eletrodo, 13 pacientes com quadro confusional pós-operatório e 16 casos de falência da bateria necessitando revisão. Dentre todos os 100 casos não houve nenhum óbito e nem caso de déficit neurológico novo permanente. A média de internação hospitalar ficou em 3,1 dias²⁹. Com base em 19 publicações revisadas, com um total de 913 pacientes com DP e DBS no NST, a taxa de mortalidade foi de 0,3% (3 mortes)²⁹.

Estes valores são inferiores aos observados com as técnicas ablati-

vas. Nas palidotomias unilaterais, por exemplo, observa-se um índice de mortalidade de 1,2% e morbidade permanente de 13,8%. Nas palidotomias bilaterais, procedimento abandonado devido ao elevado índice de complicações, observa-se uma morbidade neurológica permanente maior que 30%³⁰⁻³².

Os efeitos da estimulação cerebral crônica em relação às funções cognitivas, comportamentais e humor, não são bem compreendidos e os resultados das publicações se baseiam em seguimentos de curto prazo, com amostras pequenas e por vezes contraditórios³³. Os efeitos neuropsicológicos da ECP no NST geralmente não acarretam deterioração cognitiva global³⁴, exceto por pequeno grupo de pacientes idosos, onde a “descompensação” cognitiva é mais frequente ou em pacientes com declínios cognitivos presentes no pré-operatório^{35,36}.

Não há estudos que indiquem um pior prognóstico no pós-operatório nos pacientes com prejuízo cognitivo leve. Um dos aspectos de que existem evidências de deterioração no pós-operatório é no relativo à fluência verbal^{37,38}. No entanto, em estudos com 5 anos de observação, as alterações de declínio da fluência verbal, apesar de existentes, não manifestaram um efeito clínico significativo nas atividades de vida diária dos pacientes com DP³⁹.

Sintomas relacionados com depressão devem ser constantemente vigiados após cirurgia de DBS. Em uma série de 24 pacientes, em 25% houve piora significativa do humor através das escalas de depressão de Montgomery Asberg e Hamilton, sendo que em 3 pacientes houve ideação suicida transitória mesmo com uma clara melhora motora. O posicionamento do eletrodo em áreas específicas do NST talvez exerça relação com os sinais e sintomas encontrados⁴⁰. Estudos relatam a incidência aumentada de ideação e suicídio no pós-operatório de implante de DBS na DP⁴¹.

Existe limite de idade para cirurgia? Não há evidência suficiente para estabelecer limite de idade para candidatos à DBS independente do sítio de estimulação, STN ou GPi. A maior parte dos estudos exclui pacientes com >75 anos. Estimulação do núcleo STN pode ter piores desfechos em idosos. O mais importante que a idade cronológica é a idade correlacionada com as comorbidades, como: disfunção cognitiva, avaliação de sintomas resistentes à levodopa, incluindo disartria, disfagia, instabilidade postural e distúrbio da marcha. Portanto, a avaliação do risco-benefício considerando comorbidades e desfechos a longo prazo incluindo taxa de complicação é o determinante para o candidato para DBS. Pacientes mais jovens no momento da cirurgia e com duração menor de doença apresentam melhor desfecho benéfico pós-cirurgia²³.

Contraindicações cirúrgicas. A avaliação pré-operatória de pacientes candidatos para cirurgia e implante de DBS inclui idade, alterações neuropsicológicas e neuropsiquiátricas e presença de outras comorbidades^{23,42}.

Quais as comorbidades clínicas que contraindicam cirurgia? Não existem estudos com bom delineamento avaliando as comorbidades dos pacientes candidatos a DPS.

Conclusões: Comorbidades sistêmicas sérias não compensadas devem ser consideradas como contraindicação, incluindo doença cardíaca instável, infecção ativa, doença cerebrovascular debilitante, neoplasias malignas.

Alterações na RNM de encéfalo contraindicam cirurgia? Há poucos estudos avaliando a imagem cerebral como contraindicação para DBS e preditor pós-operatório. Alguns centros contraindicam cirurgia em paciente com atrofia cerebral significativa, aumento de ventrículos laterais ou outra estrutura patológica²³.

Conclusões: É recomendada RNM de encéfalo no pré-operatório. Evitar cirurgia em paciente com atrofia cerebral significativa, aumento de ventrículos laterais ou outra estrutura patológica.

Presença de demência ou déficit cognitivo significativo contraindica cirurgia? Apesar das poucas evidências, a tendência é excluir os pacientes com déficit cognitivo significativo (pacientes com disfunção executiva no pré-operatório têm um risco maior de desenvolver demência)³⁶. Não está estabelecido se o declínio cognitivo leve e de funções executivas em pacientes com DP submetidos a cirurgia predizem risco de demência.

Conclusões: Pacientes com demência e prejuízo cognitivo grave não devem ser submetidos à cirurgia para tratamento da DP. Testagem neuropsicológica deve ser realizada na avaliação pré-operatória.

Presença de transtornos do humor contraindica cirurgia? A relação entre depressão entre o pós-operatório e pré-operatório não foi completamente avaliada. Os dados disponíveis não permitem concluir se a depressão piora após a cirurgia. Existe risco de ideação suicida e suicídio em alguns pacientes com depressão após cirurgia⁴¹.

Conclusões: Pacientes com depressão grave presente não devem ser submetidos a cirurgia. Pacientes com história de depressão maior no passado devem ser avaliados e seguidos por psiquiatra.

Presença de psicose contraindica cirurgia? Sintomas psicóticos são fator de

risco para o desenvolvimento de demência na DP. A presença de psicose não controlada contraindica cirurgia²³. História de sintomas psicóticos deve ser cuidadosamente avaliada porque os sintomas podem ser um indicativo de déficit cognitivo precoce. Estes sintomas psicóticos devem ser avaliados individualmente. Sintomas psicóticos isolados no passado, induzidos por medicamentos anticolinérgicos, amantadina, selegilina.

Conclusões: Pacientes com psicose ativa não devem realizar cirurgia. Sintomas psicóticos isolados e secundários a drogas potencialmente indutoras de psicose podem ser considerados a cirurgia.

Existe diferença entre cirurgia ablativa e estimulação cerebral profunda? Sim. O DBS é mais efetivo e com menos riscos no controle dos sintomas e complicações motoras que a cirurgia ablativa. O DBS permite a possibilidade de intervenção bilateral, procedimento contraindicado em métodos ablativos. Além disso, o DBS, contrariamente ao que ocorre em cirurgias ablativas, é um método reversível⁴³.

Existe contraindicação de pacientes previamente submetidos a cirurgia ablativa para o implante de DBS? Não. Pode ser recomendada a DBS contralateral ou ipsilateral desde que não no alvo previamente submetido a cirurgia ablativa.

Existe algum papel para cirurgia ablativa? Sim. É um procedimento de menor custo, e de fácil manejo operacional⁴⁴. Não apresenta complicações técnicas de longo prazo para acompanhamento do paciente em relação ao DBS, tais como: fratura do eletrodo, infecção, migração do eletrodo, alterações da programação do gerador.

Conclusões: DBS é a primeira escolha sempre. No entanto, em centros remotos onde não há disponibilidade de DBS, e onde a sintomatologia é predominante unilateral, devemos considerar o método ablativo.

RECOMENDAÇÕES

- Pacientes devem ter diagnóstico estabelecido de DP. Incluir pacientes com acinesia, rigidez, tremor, distonia dolorosa e discinesias nos quais não se consegue controle adequado com melhor tratamento medicamentoso. Somente incluir pacientes com DP sem manifestações atípicas. Com exceção do tremor, a sintomatologia deve ser responsiva à levodopa. Sugere-se que seja realizado UPDRS e avaliada a resposta ao mesmo. Sempre avaliar se fez uso de esquemas medicamentosos otimizados, incluindo, além da levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da COMT, inibidores da MAO, amantadina.

- Não há limitação de idade. Pacientes jovens possuem maior chance de terem benefício.
- Considerar comorbidades e expectativa de vida. Excluir pacientes com comorbidades: (1) cardiovascular; (2) oncológicas de mau prognóstico; (3) cerebrovasculares; (4) infecções ativas.
- Excluir pacientes com parkinsonismo *plus*. Excluir pacientes com predomínio de sintomas axiais (marcha, instabilidade postural, *freezing*).
- Tempo do início dos sintomas no mínimo 5 anos. Exceções podem ser consideradas no caso de tremores incapacitantes não responsivos ao tratamento medicamentoso.
- Excluir pacientes com significativa atrofia cerebral, doença microangiopática significativa e/ou outras lesões estruturais significativas no exame de imagem.
- Avaliação cognitiva incluindo uma avaliação neuropsicológica: pacientes com déficits cognitivos importantes e/ou demência serão excluídos.
- Realizar rastreamento psiquiátrico. Pacientes com depressão maior e/ou história de doença psiquiátrica significativa no passado devem realizar avaliação psiquiátrica. Pacientes devem ter seu quadro psiquiátrico controlado antes da cirurgia.
- Presença de sintomas psicóticos atuais e/ou passados induzidos por levodopa são contraindicações cirúrgicas. Pacientes com episódios isolados induzidos por drogas comumente relacionadas como indutoras de psicose podem ser considerados para cirurgia desde que apresentem funções cognitivas preservadas.

REFERÊNCIAS

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355(9): 896-908.
2. Kleiner-Fisman G, 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.
3. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;Mar 8.
4. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):983-995.
5. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2240-2249.
6. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr. WJ, 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.

7. 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.
8. Schwalb JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 2008;5(1):3-13.
9. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 39(16):1105-1111.
10. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350(9092):1676.
11. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345(8942):91-95.
12. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62(1-4):76-84.
13. Machado A, Rezaï AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S247-S258.
14. Lozano AM, Snyder BJ, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2010;25(Suppl 1):S71-S75.
15. Rezaï AR, Kopell BH, Gross RE, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S197-S218.
16. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 (Suppl 14):S219-S237.
17. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl 3):S63-S68.
18. Martin WR, Wieler M. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: exciting or depressing? *Neurology* 2008;71(10):704-705.
19. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008;23(15):2111-2121.
20. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol* 2009;256(2):225-233.
21. 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):522-529.
22. 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):1154-1161.
23. 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-S196.
24. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother* 2006;6(11):1695-1705.
25. Silberstein P, Bittar RG, Boyle R, Cook R, Coyne T, O'Sullivan D, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines. *J Clin Neurosci* 2009;16(8): 1001-1008.
26. 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):1142-1146.
27. 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):181-184.
28. 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):1925-1934.
 29. Goodman RR, Kim B, McClelland S, 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(1):12-17.
 30. de Bie RM, de Haan RJ, Schuurman PR, Esselink RA, Bosch DA, Speelman JD. Morbidity and mortality following pallidotomy in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurology* 2002;58(7):1008-1012.
 31. Gregory R. Surgery for movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl 1):I32-I5.
 32. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998;49(2):145-153; discussion 53-4.
 33. Woods SP, Fields JA, Troster AI. Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review. *Neuropsychol Rev* 2002; 12(2):111-126.
 34. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S305-S327.
 35. 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):136-139.
 36. Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. *Neurology* 2006;66(12):1799-1800.
 37. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, et al. Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *J Neurol* 2007;254(9):1238-1243.
 38. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65(5):586-595.
 39. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, Romito LM, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(3):248-252.
 40. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002;59(9):1427-1429.
 41. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008;131(Pt 10):2720-2728.
 42. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Perozzo P, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci* 2002;195(2):167-170.
 43. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Lenders MW, Nijssen PC, van Laar T, et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73(2):151-153.
 44. Coban A, Hanagasi HA, Karamursel S, Barlas O. Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2009;23(1):23-29.



EDITORA OMNIFARMA LTDA.

Rua Américo Brasiliense, 2.171, conj. 109 – São Paulo, SP – CEP 04715-004
PABX: (55 11) 5181-6169 – E-mail: atendimento@editoraomnifarma.com.br

Diretor Executivo:	Marcelo Valente
Gerente de Produção:	Coll Frederic
Gerente Financeiro:	Patrícia Rodrigues
Contato:	Magali de Souza
Assistente Administrativo:	Alexandre Avila
Assistente de Eventos:	Gilmara Terruggi
Revisão:	Antonio Palma
Direção de Arte e Editoração:	Edson Honorio

© 2010 Editora Ominifarma Ltda. Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/98.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, sem autorização prévia, por escrito, da Editora Ominifarma Ltda., sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

Material de distribuição exclusiva à classe médica.

O anúncio veiculado nesta edição é de exclusiva responsabilidade do anunciante.

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Editora Ominifarma Ltda.

