

Parâmetro prático: tratamento da doença de Parkinson com flutuações motoras e discinesia (uma revisão baseada em evidências).

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa progressiva com características de tremores motores, bradicinesia e rigidez. Embora inicialmente eficazes, as terapias dopaminérgicas são prejudicadas, eventualmente, por flutuações motoras e pela discinesia. Este trabalho revisou diversas terapias medicamentosas para esta doença.

Fármaco Sob Patente em estudo: amantadina

Autoria: PAHWA, R, FACTOR, S.A, LYONS, K.E. *et al.* Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). *Neurolog* . 66:983-995. 2006

Resumo

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa progressiva com características de tremores motores, bradicinesia, e rigidez. Embora inicialmente eficazes, as terapias dopaminérgicas são prejudicadas, eventualmente, por flutuações motoras e pela discinesia (movimentos involuntários fármaco-induzidos) na maioria dos pacientes. Estas complicações motoras podem prejudicar a qualidade de vida.

As flutuações motoras e a discinesia podem ser resistentes à terapia médica. Isto, junto com avanços na compreensão dos circuitos básicos dos gânglios, de técnicas cirúrgicas e neuroimagem conduziram a um ressurgimento da cirurgia para as terapias médicas refratárias. Inicialmente, os procedimentos ablativos, como a talamotomia e a palidotomia foram usadas para tratar sintomas *parkinsonianos*. Devido aos interesses sobre a morbidade, principalmente com procedimentos bilaterais, a estimulação profunda do cérebro (*Deep Brain Stimulation – DBS*) transformou-se na cirurgia mais comum na América do Norte. DBS é um procedimento cirúrgico onde se utiliza um eletrodo implantado e conectado a um gerador de pulso (IPG) que destina a corrente elétrica a um núcleo desejado no cérebro. O IPG é programado externamente e os parâmetros ajustáveis de estimulação incluem a amplitude, a frequência, e a largura do pulso. Embora os critérios estejam evoluindo, atualmente, os pacientes com Parkinson que são considerados candidatos para DBS incluem os levodopa-responsivos, não-dementes e os pacientes neuropsiquiátricos intactos que têm flutuações motoras ou discinesia.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura, através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Ovid. Isto foi suplementado por uma busca secundária usando a bibliografia de artigos recuperados e o conhecimento de peritos no assunto. Os membros reviram sumários e títulos para a relevância. Os autores usaram os seguintes termos da busca: A doença de Parkinson, doença avançada de Parkinson, discinesia, flutuações motoras, experimentações mascaradas, experimentações randomizadas, experimentações controladas por placebo, experimentações clínicas, tratamento médico, estudos em seres humanos, antagonistas da adenosina, amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, liberação controlada carbidopa/levodopa, entacapona, pergolida, pramipexol, rasagilina, ropinirol, selegilina, tolcapona, clozapina, rotigotina (busca restringida à língua inglesa e fármacos disponíveis nos Estados Unidos). A busca inicial incluiu artigos de 1965 a junho de 2004 e uma busca suplementar foi executada em 2005 para incluir as experimentações clínicas mais atrasadas. A busca inicial identificou 730 artigos, dos quais 670 foram excluídos durante a revisão abstrata.

Os 34 artigos adicionais foram excluídos durante a revisão do artigo, deixando 26 artigos para a consideração. Dos 704 artigos eliminados, 172 não foram relacionados aos fármacos examinados, mas aos agentes alternativos preferivelmente olhados, às modalidades alternativas da administração tais como as infusões, e a uma variedade de procedimentos cirúrgicos. Um total de 151 dos artigos eram revisões; 99 eram estudos sobre Parkinson ou de não-flutuações adiantadas; 75 eram estudos abertos; 72 eram sobre mecanismos da ação, farmacocinética ou modelos animais; 69 avaliaram outros usos dos medicamentos.

RESULTADOS

A tabela a seguir sumariza os medicamentos revistos neste estudo, bem como alguns dados dos pacientes, duração da doença e duração do estudo.

Ref	Drug	Class	N*	Age, † y	Disease duration, † y	Study duration, wk	Decrease off time active	Decrease off time placebo
Placebo-controlled studies								
7	Pergolide	I	189/187	62.5	11.4	24	32% (1.8 h)‡	4% (0.2 h)
8	Pramipexole	I	181/179	63.3	9	32	31%‡	7%
9	Pramipexole	II	79/83	62.9	6§	40	15% (2.5 h)‡	3%
10	Ropinirole	II	23/23	62	8	12	23%‡	4%
11	Ropinirole	II	95/54	NR	8.6	26	11.7%‡	5%
12	Apomorphine	II	20/9	66	9.2	4	34% (2.0 h)‡§	0
9	Bromocriptine	II	84/83	61.5	7.2§	40	8%	3%
13	Cabergoline	III	19/18	60.8	13.6	24	40% (2.0 h)‡	18% (0.7 h)
14	Cabergoline	III	17/10	67.5¶	12.3	24	59% (3.3 h)‡	NS
15	Selegiline	III	50/46	61.4	9.5	6	NR	NR
16	Orally disintegrating selegiline	II	94/46	66	6.3	12	32% (2.2 h)‡	9% (0.6 h)
17	Rasagiline (0.5 mg)	I	164/159	62.6	9.3	26	23% (1.4 h)‡	15% (0.9 h)
17	Rasagiline (1.0 mg)	I	149/159	62.9	8.8	26	29% (1.8 h)‡	15% (0.9 h)
18	Rasagiline	I	231/229	63.9	8.7	18	21% (1.2 h)‡	7% (0.4 h)
19	Tolcapone (100 mg tid)	II	69/66	63	11	12	32% (2.3 h)	20% (1.4 h)
19	Tolcapone (200 mg tid)	II	67/66	64	11	12	48% (3.2 h)‡	20% (1.4 h)
20	Tolcapone (100 mg tid)	II	60/58	62	9	12	31.5%‡	11%
20	Tolcapone (200 mg tid)	II	59/58	63	10	12	26.2%	11%
21	Entacapone	I	103/102	63.9	10.8	24	NR	NR
18	Entacapone	I	227/229	63	9.2	18	21% (1.2 h)‡	7% (0.4 h)
22	Entacapone	II	197/104	60.7	8.3	24	25.8% (1.6 h)‡	13.4% (0.9 h)
23	Entacapone	II	85/86	62.6	10.2	24	23.6% (1.3 h)‡	1.9% (0.1 h)
24	Entacapone	II	99/63	63.5	NR	12	0.9 h	0.4 h
Crossover studies (carbidopa/levodopa CR vs carbidopa/levodopa IR)								
26	Carbidopa/levodopa CR/IR	III	20	61.1	8.3	16	NS	
27	Carbidopa/levodopa CR/IR	III	21	67.2	10.2	24	NS	
28	Carbidopa/levodopa CR/IR	III	28	NR	NR	16	NS	
29	Carbidopa/levodopa CR/IR	III	24	66.2	9.3	16	NS	
Comparator studies (not placebo-controlled)								
30	Cabergoline [c]/bromocriptine [b]	II	22/22	71	10	36	50% [c]	31.3% [b]
31	Ropinirole [r]/bromocriptine [b]	II	88/51	64	9	24	17.7% [r]	4.8% [b]
32	Tolcapone [t]/entacapone [e]	II	75/75	NR	NR	3	NR	NR
33	Tolcapone [t]/pergolide [p]	III	101/102	65	8	12	19% [t]	20% [p]

* Active/placebo.

† Data for active group, placebo not significantly different from active group.

‡ $p < 0.05$.

§ Median values.

¶ Significantly older than placebo.

NR = not reported; NS = not significant; CR = controlled release; IR = immediate release.

Tabela. Estudos com fármacos (dados originais)

CONCLUSÃO

A amantadina é, possivelmente, eficaz em reduzir a discinesia (um estudo de fase II). Há uma evidência insuficiente para suportar ou refutar a eficácia da clozapina em reduzir a discinesia (único estudo de fase III).

Recomendações: A amantadina pode ser considerada para pacientes com Parkinson com flutuações motoras. Há evidências insuficientes para suportar ou refutar a eficácia da clozapina em reduzir a discinesia. Já a toxicidade potencial da clozapina inclui agranulocitose, apreensões, miocardite e hipotensão ortostática com ou sem síncope, além da monitoração necessária do leucograma.

EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

Amantadina cápsula
Amantadina.....100 mg Excipiente qsp.....1 cápsula
Mande.....cápsulas.
Posologia: 1 cápsula 2 vezes ao dia ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

LEITURA SUGERIDA

1. Baas H, Beiske AG, Ghika J, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:421–428.
2. Golbe LI, Lieberman AN, Muentner MD, et al. Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:45–55.
3. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747–755.
4. 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.
5. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002;105:245–255.
6. Rascol O, Brooks DJ, Melamed 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.
7. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997;49:1066–1071.
8. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology* 1998;51:1309–1314.
9. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Bertoni JM. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2004;19:426–432.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: AMANTADINA

Fármaco	Amantadina
Classe Terapêutica	Antiviral sistêmico Antiparkinsoniano Antifadiga: especialmente em esclerose múltipla
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Parkinson idiopática; • Parkinsonismo pós-encefálico; • Parkinsonismo sintomático (resultante da intoxicação por monóxido de carbono); • Pacientes que podem desenvolver Parkinson em associação com arteriosclerose cerebral; • Reações extrapiramidais induzidas por fármacos; • Como antiviral, é indicada para a profilaxia da doença provocada pelo vírus da influenza A em pacientes de alto risco (EPOC, asmáticos graves, imunocomprometidos, agentes da saúde) até que seja possível aplicar a vacina contra as cepas adequadas do vírus influenza A; • Enfermidade por vírus influenza A não complicada; • Como coadjuvante no tratamento da esclerose múltipla e da neuralgia pós-herpética
Interações Medicamentosas Principais	Estatinas: o uso conjunto destes fármacos pode estar associado com o aumento do risco de rabdomiólise e falência renal aguda; o uso da amantadina com sinvastatina, pravastatina ou lovastatina deve ser monitorado freqüentemente.
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Agitação, ansiedade ou nervosismo; dificuldade de concentração; vertigem; cefaléia; irritabilidade; perda de apetite; náusea; manchas púrpuro-avermelhadas irregulares e semelhantes à rede na pele; problemas para dormir ou pesadelos; • Prurido, rubor facial, cefaléia, parestesias, náuseas e outros sintomas de irritação gastrointestinal; • Doses altas podem ativar a úlcera péptica, produzir lesão hepática e hiperuricemia, ou prejudicar a tolerância à glicose. • Anafilaxia, embora raramente, ocorre quando administrada por via intravenosa
Precauções de Uso	Deve-se usar a amantadina com cautela quando existem os seguintes quadros clínicos: diabetes mellitus, doença hepática, glaucoma, gota, hemorragia arterial, hipotensão, sensibilidade ao fármaco ou nicotinamida e úlcera péptica.

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. Mosby's. *Drug Consult*™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Neurologia é parte integrante do **SAP**®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.