



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**A eIF2- α -P E OS EFEITOS MOTORES POR REPOSICIONAMENTO DO FÁR-
MACO TRAZODONA NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO DE CASO**

GILVAN AGUIAR DA SILVA

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2022



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**A eIF2-APHA-P E OS EFEITOS MOTORES POR REPOSICIONAMENTO DO FÁR-
MACO TRAZODONA NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO DE CASO**

GILVAN AGUIAR DA SILVA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Seidel Guerra López

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná
2022

GILVAN AGUIAR DA SILVA

**A eIF2- α -P E OS EFEITOS MOTORES POR REPOSICIONAMENTO DO FÁRMACO
TRAZODONA NA DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO DE CASO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Seidel Guerra López
Orientador
UNILA

Dr. Francisney Pinto do Nascimento
Examinador
UNILA

Dra. Micheline Freire Donato
Examinadora
UFSC

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 20 de dezembro de 2022.

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA – BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - PTI

S586

Silva, Gilvan Aguiar da.

A eIF2-APHA-P e os efeitos motores por reposicionamento do fármaco Trazodona na Doença de Parkinson: um estudo de caso / Gilvan Aguiar da Silva. - Foz do Iguaçu, 2022.

158 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências. Foz do Iguaçu – PR, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Seidel Guerra López.

1. Doença de Parkinson. 2. Reposicionamento de fármaco. 3. Trazodona. I. Guerra López, Prof. Dr. Seidel. II. Título.

CDU 615.015:616-039.33

Dedico esse trabalho à minha esposa e aos meus pais por sempre me apoiarem e me inspirarem. Além disso, dedico a todos os pacientes portadores da Doença de Parkinson.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo apoio irrestrito.

Agradeço a todos os professores, servidores e colaboradores do Programa de Pós-Graduação em Biociências da UNILA pelo comprometimento e profissionalismo com o qual exercem seus ofícios, possibilitando assim o funcionamento do curso. Agradeço também pelo convívio harmonioso nesses anos. Agradeço ainda pelo aprendizado técnico-científico e pelos memoráveis debates proporcionados. Lições e experiências que contribuíram não somente para esse trabalho, mas também para que eu pudesse me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu orientador, Dr. Seidel Guerra López por ter confiado no meu potencial. Obrigado por ter compartilhado sua experiência na área médica, profissional e científica. Um intelectual e humanista, exemplo a ser seguido. Agradeço por ter compartilhado seu ceticismo, característica tão fundamental na ciência e que permite empregar a racionalidade através de evidências como o meio mais seguro para se aproximar da verdade. Esse pilar do método científico, nos permite entender melhor o universo, e impulsiona o desenvolvimento da humanidade.

Ao Dr. Francisney Pinto do Nascimento, por ter dedicado seu tempo para me auxiliar desde o início desse trabalho, dividindo seu conhecimento técnico-científico além da sua experiência em pesquisas, contribuindo com observações e sugestões fundamentais para a execução e conclusão desse trabalho.

Ao Felipe da Rocha Matos, pelo tempo dedicado para execução desse trabalho como colaborador, pelo comprometimento e zelo com o qual desenvolveu suas atividades.

Ao nosso paciente e seu cuidador pela confiança nesse trabalho e por terem se voluntariado a participar desse estudo.

Ao Secretário Erwin Becker Marques, pela atenção e cuidado que dispensa a cada discente do curso do Mestrado, também pelo comprometimento com seu ofício, digno de admiração e merecedor de todo respeito.

A todos os pesquisadores e cientistas que antes de nós, motivados pela dúvida e por sua curiosidade científica, com a determinação inabalável característica do meio, arduamente “pavimentaram” o caminho pelo qual trilhamos hoje, seja com pequenas ou grandes contribuições, cada uma que, com igual importância, somam-se para formar o “saber” de hoje, melhorando assim a vida das pessoas e o convívio em sociedade. Por igual razão, espero que esse trabalho possa acrescentar uma pequena gota nesse infinito oceano de possibilidades.

“A física são as leis da natureza, a biologia é a manifestação dela, tudo que existe nesse meio termo é a química”.

“As pessoas resistem à ideia, mas a vida é só química, e todas as doenças refletem uma distorção da química”.

Roger Konrberg

SILVA, Gilvan Aguiar. 2022. **A eIF2-Alpha-P e os efeitos motores por reposicionamento do fármaco trazodona na Doença de Parkinson**: um estudo de caso. Orientadores: LÓPEZ, Seidel Guerra (orientador). 158 f. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade marcada pela presença de alfa-sinucleína (α -SYN), uma proteína instável que se acumula gerando citotoxicidade e a neurodegeneração característica da doença. Pesquisas sugerem ser possível o reposicionamento de drogas utilizadas em outras doenças para a mitigação de doenças neurodegenerativas. Algumas evidências demonstraram que essas drogas podem ser capazes de atuar na via de fosforilação de eIF2 α , prolongando o efeito UPR (*Unfolded Protein Response*), porém, reduzindo a presença de moléculas indutoras de apoptose celular como a CHOP (proteína homóloga da proteína de ligação ao potenciador da sequência de bases de nucleotídeos CCAAT). Ou seja, esses fármacos podem promover a depuração de proteínas neurotóxicas ou “*clearance*” e com isso, preservar neurônios. Dessa forma, esse estudo de caso teve como objetivo avaliar pela primeira vez, os efeitos terapêuticos de um desses fármacos, a trazodona, na sintomatologia motora da DP. Para isso, foi administrado uma dose diária de 50mg de Cloridrato de Trazodona em forma de 1 comprimido, via oral, durante 30 dias. Após esse período, a dose foi elevada para 2 comprimidos de 50mg por dia, sendo um comprimido a cada 12 horas, totalizando 100mg por dia durante 90 dias, totalizando 120 dias de tratamento. Foi realizada uma avaliação basal e após 30, 60, 90 e 120 dias de intervenção. As avaliações incluíram a Escala Unificada para Mensuração do Parkinson da Associação de Distúrbios do Movimento (MDS-UPDRS) e a Escala de Hamilton para depressão (HAM-D). O conjunto de dados obtidos nesse trabalho demonstrou que após a intervenção houve um incremento na capacidade motora e funcional do paciente. Houve melhora também dos aspectos não motores avaliados pelas escalas aplicadas e melhora da depressão. Esses resultados também estão de acordo com os relatos do paciente e cuidador. Atualmente não há cura para a DP e os tratamentos atuais são ineficazes em longo prazo, portanto, mesmo mínimos incrementos na qualidade de vida ou sintomatologia desses pacientes através de novas abordagens terapêuticas, devem ser considerados promissores. Entretanto, nesse modelo de estudo é preciso sempre considerar a possibilidade de um efeito placebo interferindo nos resultados, portanto, é necessário que estudos mais amplos possam comprovar essa eficácia e corroborar os efeitos descritos.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; reposicionamento de fármaco; trazodona; neuroproteção.

SILVA, Gilvan Aguiar. 2022. ***The eIF2-Alpha-P and the motors effects of trazodone drug repositioning in Parkinson's Disease: a case study.*** Advisors: LÓPEZ, Seidel Guerra (advisor); 158 s. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) it is an illness marked by the presence of alpha-synuclein (α -SYN), an unstable protein that accumulates generating cytotoxicity and the neurodegeneration characteristic of the disease. Research suggests that it is possible to reposition drugs used in other diseases to mitigate neurodegenerative diseases. Some evidences demonstrate that these drugs may be able to act on the eIF2a phosphorylation pathway, prolonging the UPR (Unfolded Protein Response) effect, however, reducing the presence of molecules that induce cellular apoptosis such as CHOP (C/EBP homologous protein). In other words, these drugs can promote the clearance of neurotoxic proteins and thus preserve neurons. Thus, this case study aimed to evaluate, for the first time, the therapeutic effects of one of these drugs, trazodone, on the motor symptoms of PD. For this, a daily dose of 50mg of Trazodone Hydrochloride in the form of 1 capsule was administered, orally, for 30 days. After this period, the dose was increased to 2 capsules of 50mg each per day, one capsule every 12 hours, totaling 100mg per day for 90 totalizing 120 days of treatment. A baseline assessment was performed after 30, 60, 90 and, 120 days of intervention. Assessments included the Movement Disorders Association Unified Parkinson's Measurement Scale (MDS-UPDRS) and the Hamilton Depression Scale (HAM-D). The set of data obtained in this study showed that after the intervention there was an increase in the patient's motor and functional capacity. There was also improvement in the non-motor aspects evaluated by the applied scales and improvement in depression. These results are also in agreement with patient and caregiver reports. There is no currently cure for PD and current treatments are ineffective in the long term, therefore, even minimal increases in quality of life or symptomatology of these patients through new therapeutic approaches should be considered promising. However, in this study model, it is always necessary to consider the possibility of a placebo effect interfering with the results, therefore, it is necessary that broader studies can prove this efficacy and corroborate the effects.

Keywords: *Parkinson's Disease; repositioning drug; trazodone; neuroprotection.*

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência padronizada por idade da doença de Parkinson por 100.000 habitantes por local no mundo, para ambos os sexos, no ano de 2016	16
Figura 2. Projeção da taxa de crescimento do número de indivíduos acima dos 50 anos com a doença de Parkinson até 2030 no mundo.....	17
Figura 3. Diagrama da DP	18
Figura 4. Estrutura da α -SYN.....	19
Figura 5. Propriedades funcionais de α -SYN.....	20
Figura 6. Fibrilas	21
Figura 7. Modelo celular proposto para a acumulação de α -SYN na DP.....	22
Figura 8. Distribuição patológica de α -syn na DP.....	23
Figura 9. Componentes principais da resposta ao estresse UPR/ER.....	26
Figura 10. Relação entre duração do estresse e sobrevivência celular na UPR	26
Figura 11. A atividade do eIF2	29
Figura 12. Esquema de tratamento da Doença de Parkinson	35

ÍNDICE DE TABELAS

Gráfico 1. Avaliação do estado de ânimo do paciente ao longo do tempo, utilizando a escala HAM-D.....	48
Gráfico 2. Resultados das avaliações dos aspectos não motores das experiências da vida diária ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte I	49
Gráfico 3. Resultados das avaliações dos aspectos motores das experiências da vida diária ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte II	50
Gráfico 4. Resultados do instrumento de questionário do paciente ao longo do tempo, contido na escala MDS-UPRS	51
Gráfico 5. Resultados das avaliações clínicas motoras ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte III.....	53
Gráfico 6. Resultados das avaliações das complicações motoras ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRF, Parte IV	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil
ATF6	Ativador do fator de transcrição 6
A53T	Mutação da proteína alfa-sinucleína
A30P	Mutação da proteína alfa-sinucleína
BiP	Proteína de ligação a imunoglobulina
Ca⁺	Íons de cálcio
CCAT	Sequência de bases de nucleotídeos
C/EBP	Proteína de ligação ao potenciador de CCAAT
CHOP	Proteína homóloga C / EBP
CNS	<i>Central Nervous System</i>
DA	Dopamina
DLB	Demência por corpos de Lewy
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença de Parkinson
eIF2α	Fator dois de iniciação em eucarióticas
ERAD	<i>Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation</i>
ERO	Espécie reativa ao oxigênio
ER	Retículo endoplasmático
E46K	Mutação da proteína alfa-sinucleína
GDP	Guanosina difosfato
GEF	Fator de troca de nucleotídeos de guanosina
GPe	glóbulo pálido externo
GPI	glóbulo pálido interno
GTP	Guanosina trifosfato
IRE1	Proteína transmembrana (serina/proteína quinase treonina / endoribonuclease)
ISRIB	<i>Integrated Stress Response Inhibitor</i>
IP3	Inositol trifosfato
LBDs	Outras doenças do corpo de Lewy
Met-tRNA	RNA transportador especializado em iniciação e ligado a metionina.
MAO	Enzima monoamina oxidase.
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>

UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental.
MRi	Imagem de ressonância magnética.
NSF	<i>N-ethylmaleimide sensitive fusion protein</i> (proteína de fusão sensível)
PDQL	<i>Parkinson's disease quality of life-questionnaire</i>
PERK	Proteína quinase transmembrana da família PEK residente na membrana do retículo endoplasmático (ER)
PET	Tomografia por emissão de pósitrons .
PKR	Proteína quinase regulada (ou dependente) por R.N.A
RNA	Ácido ribonucleico
SERT	Transportador da serotonina dependente de sódio
SNARE	<i>Soluble NSF (N-ethylmaleimide sensitive fusion protein) attachment receptor</i>
SNCA	Gene responsável pela expressão de alfa-sinucleína
SNc	Substancia negra parte compacta
SNr	Substancia negra parte reticulada
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
STN	Núcleo subtalâmico
Tg	Transgênico
t-SNARE	Proteína alvo solúvel da ligação de NSF (fator sensível a N-etilmaleimida)
v-SNARE	Proteína vesicular solúvel da ligação de NSF (fator sensível a N-etilmaleimida)
tRNA	RNA transportador
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana.
UK	Reino Unido.
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UPR	<i>Unfolded protein response</i>
α-SYN	Alfa-sinucleína (proteína)
5-HT2a	5-Hidroxitriptamina 2a (receptor de serotonina)
5-HT2c	5-Hidroxitriptamina 2c (receptor de serotonina)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Conceitos e definições da Doença de Parkinson	15
1.2 A epidemiologia da Doença de Parkinson	16
1.3 Fisiopatologia da Doença de Parkinson	17
1.4 A alfa-sinucleína (α-SYN) na doença de Parkinson	18
1.5 A hiper-resposta ao estresse causado pela presença de proteínas desdobradas (UPR).....	24
1.6 A fosforilação da partícula α (alfa) do fator 2 de iniciação em eucarióticos (eIF2)	27
1.7 A Trazodona.....	30
1.7.1 Breve histórico da trazodona	31
1.7.2 Mecanismo de ação da trazodona	31
1.7.3 Farmacocinética da trazodona.....	32
1.7.4 Efeitos adversos da trazodona	32
1.8 Diagnóstico na Doença de Parkinson.....	33
1.9 Tratamento da Doença de Parkinson.....	34
1.10 Justificativa	35
1.11 Pergunta Norteadora	37
1.12 Hipóteses.....	37
1.13 Do financiamento para a pesquisa.....	38
2. OBJETIVOS	39
2.1 Geral.....	39
2.2 Específicos.....	39
3 MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1 Desenho experimental.....	40
3.2 Local e período da pesquisa.....	40
3.3 Sujeitos da pesquisa	40
3.3.1 Critérios de inclusão	40
3.3.2 Critérios de exclusão	41
3.4 Estratégia de coleta de dados	41
3.5 Caracterização do paciente	42
3.6 Esquema de tratamento	42

3.7 Avaliação clínica: Instrumentos de coleta de dados	43
3.7.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	43
3.7.2 Escala MDS-UPDRS	43
3.7.3 Escala de Hoeh e Yahr	44
3.7.4 Escala de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D).	45
3.8 Análise de dados	46
3.9 Aspectos éticos	46
4 RESULTADOS	48
5 DISCUSSÃO	55
5.1 Reposicionamento de fármacos.....	55
5.2 Efeitos sobre humor	56
5.3 Efeitos sobre sono.....	58
5.4 Efeitos motores.....	58
5.5 Considerações finais da discussão	60
5.6 Fatores limitantes da pesquisa	62
6 CONCLUSÃO	63
7. REFERÊNCIAS	64
APÊNDICES	75
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
Apêndice B – Anamnese	78
ANEXOS	80
Anexo A – Parecer do Comitê de Ética	80
Anexo B – Mini Exame do Estado Mental	83
Anexo C – Critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido.....	84
Anexo D – Escala de Hohen e Yahr (HY).....	85
Anexo E – Escala de avaliação motora MDS-UPDRS	86
Anexo F – Escala de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D)	118
Anexo G – Portaria nº. 228/2010 do Ministério da Saúde do Brasil.....	121
.....	132
Anexo H – Portaria Conjunta nº. 10/2017 do Ministério da Saúde.....	133

1 INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos e definições da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa cuja classificação se enquadra nos distúrbios do movimento hipocinético. A origem do nome se deve a uma homenagem feita pelo médico francês *Jean-Martin Charcot* ao neurologista *James Parkinson* que havia estudado os sintomas da doença anos antes (KEMPSTER; HURWITZ; LEES, 2007; WALUSINSKI, 2018).

As características motoras centrais ou clássicas da DP são tremor, bradicinesia (que é a diminuição da amplitude dos movimentos ou lentidão dos movimentos) e rigidez. A presença de tremor é variável, a maioria dos pacientes têm um tremor, tipicamente presente em uma ou ambas as mãos, mas também nas pernas ou na cabeça. O tremor da mão geralmente está presente em repouso, diminui durante o movimento voluntário e consiste em movimentos rítmicos (SHAHED; JANKOVIC, 2007).

Entretanto, há muitos outros sintomas motores presentes que vão desde alterações na marcha e no equilíbrio, até o descontrole do movimento ocular, fala e deglutição, rigidez e dormência de membros, diminuição das expressões faciais, etc. (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

Em pacientes com DP, a bradicinesia manifesta-se como reduções na amplitude e na velocidade do movimento, além da dificuldade em iniciar ou terminar o movimento (SHAHED; JANKOVIC, 2007).

Os sintomas podem afetar o controle voluntário de grupos musculares distintos, incluindo os músculos oculares (resultando em iniciação retardada de sacadas), os músculos da fala (resultando em fala mais suave e às vezes arrastada) e músculos dos braços e pernas (resultando em destreza reduzida). Os pacientes descrevem dificuldades em tarefas motoras cotidianas que exigem movimentos precisos como abotoar roupas, escrever ou usar utensílios (SHAHED; JANKOVIC, 2007).

Além de outros sintomas comportamentais como ansiedade, é comumente aceito que há uma alta taxa de comorbidade entre DP e transtornos de depressão e os estudos mais recentes apontam uma taxa de até 50% de prevalência de depressão na DP (REIJNDERS *et al.*, 2008; RIZEK; KUMAR; JOG, 2016). Outros estudos corroboram que a depressão é mais prevalente no Parkinson do que em qualquer outra doença incapacitante crônica.

O início da doença de Parkinson pode ser classificado de acordo com a faixa etária

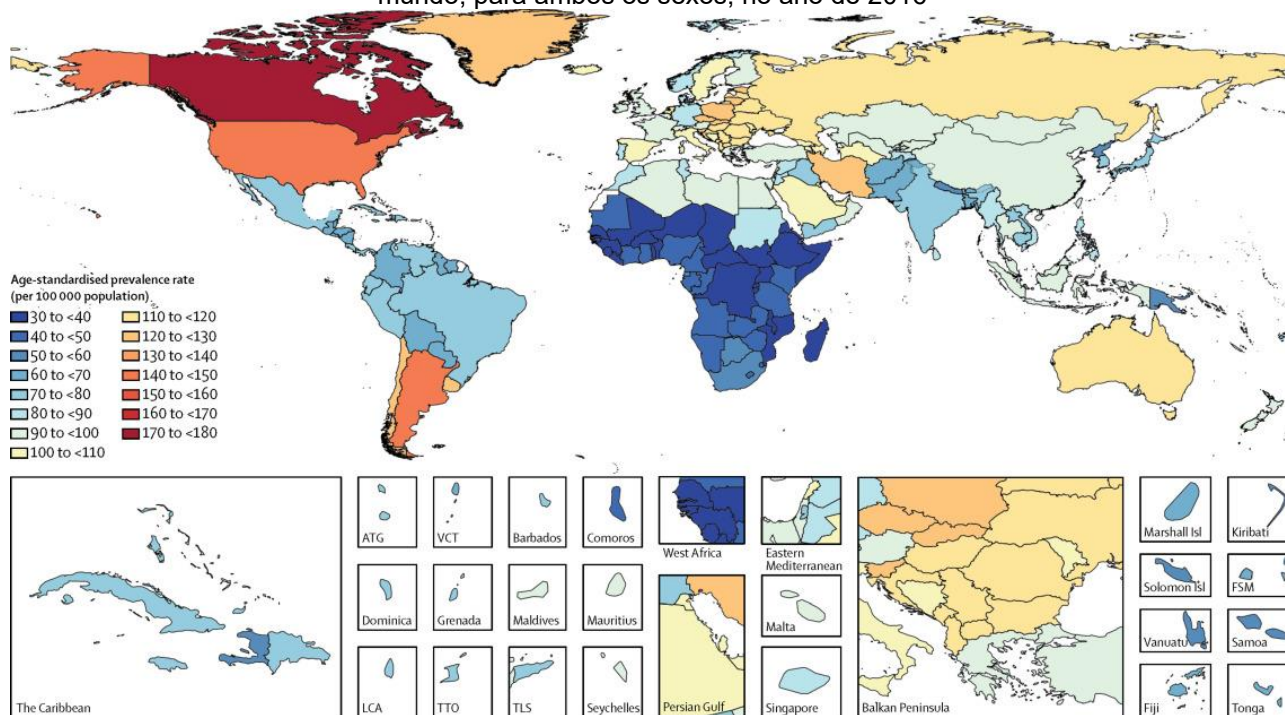
em que os sintomas se manifestam, sendo: juvenil (idade <21 anos), início precoce (21-50 anos) e início tardio (geralmente >60 anos). (FERGUSON; RAJPUT; RAJPUT, 2016; SCHRAG; SCHOTT, 2006). A forma juvenil é rara e relacionada a fatores genéticos e os mais acometidos são idosos ou pessoas de meia idade.

1.2 A epidemiologia da Doença de Parkinson

Com o aumento da expectativa de vida nos países desenvolvidos, houve um aumento significativo de incidência de doenças neurodegenerativas, inclusive da DP. Em 1990, 2,5 milhões de indivíduos tinham a doença de Parkinson ao redor do mundo, já em 2016, cerca de 6,1 milhões pessoas tinham a doença (DORSEY *et al.*, 2018).

Abaixo, a figura 1 mostra a prevalência padronizada por idade da doença de Parkinson por 100.000 habitantes por local no mundo, para ambos os sexos, no ano de 2016, onde: ATG = Antígua e Barbuda; FSM = Estados Federados da Micronésia; Isl = Ilhas; ACV = Santa Lúcia; TLS = Timor-Leste; TTO = Trinidad e Tobago; VCT = São Vicente e Granadinas.

Figura 1. Prevalência padronizada por idade da doença de Parkinson por 100.000 habitantes por local no mundo, para ambos os sexos, no ano de 2016



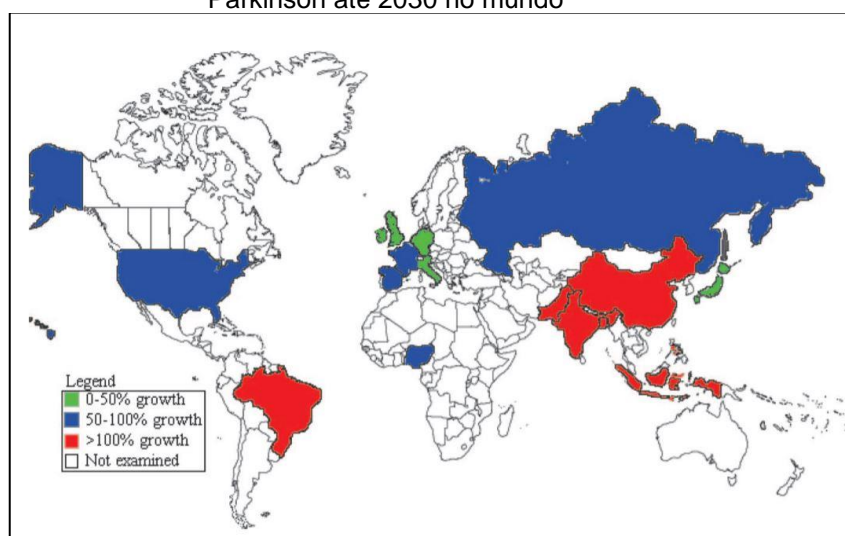
Fonte: (DORSEY *et al.*, 2018).

Embora o Brasil ainda apresente uma taxa menor de prevalência da doença

proporcional para cada cem mil habitantes, é preciso considerar que ainda assim, são milhões de pessoas afetadas (MUANGPAISAN *et al.*, 2011).

Por outro lado, tendo em vista que o Brasil é um país em desenvolvimento, onde a expectativa de vida vem aumentando, o Brasil é um dos países com maior perspectiva de crescimento percentual da doença no mundo até 2030, conforme mostrado na figura 2 abaixo (DORSEY *et al.*, 2007).

Figura 2. Projeção da taxa de crescimento do número de indivíduos acima dos 50 anos com a doença de Parkinson até 2030 no mundo



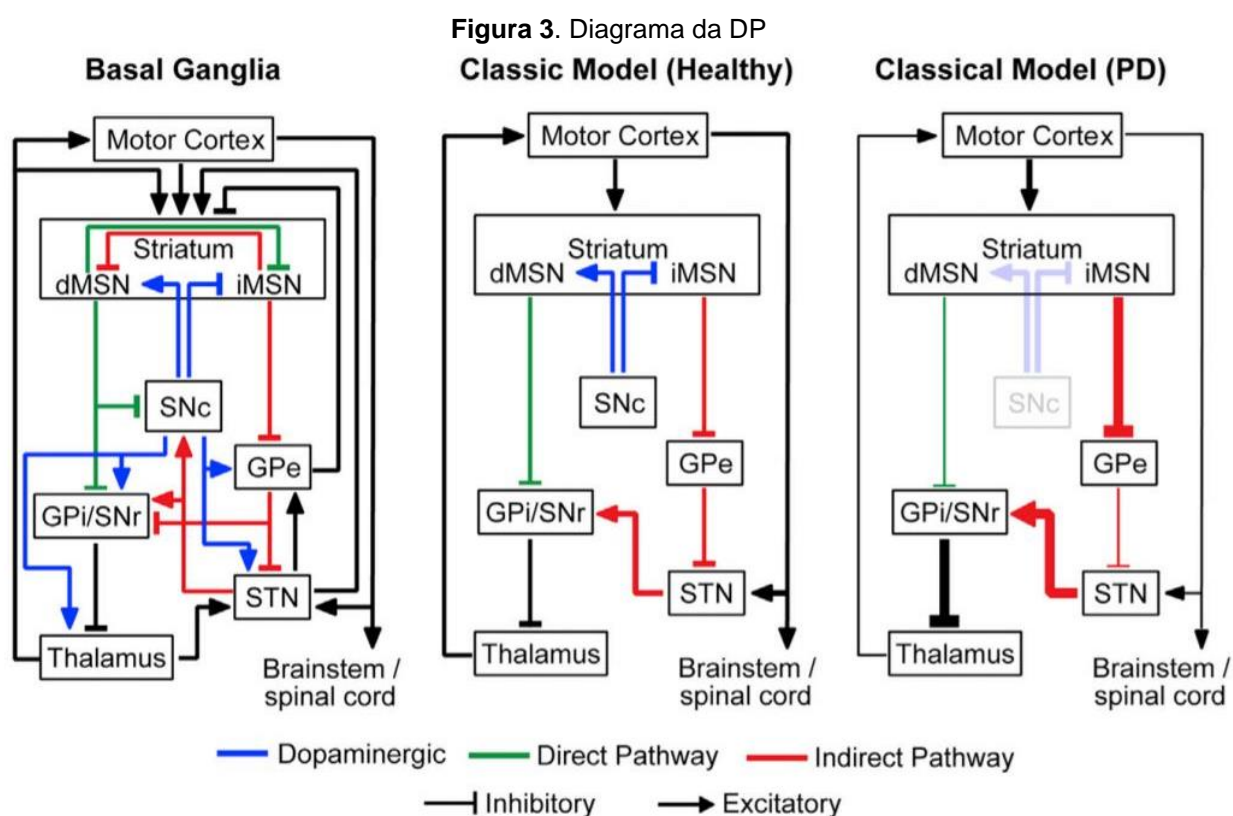
Fonte: (DORSEY *et al.*, 2007).

1.3 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma síndrome cuja característica fisiológica principal é a neurodegeneração (diminuição do número de neurônios). Com base em estudos patológicos, sabe-se que essa degeneração é progressiva, ocorrendo ao longo de muitos anos, com cada local afetado correspondendo a sintomatologia específica na doença de Parkinson. Portanto, esta doença possui dois processos patológicos principais: (a) perda seletiva prematura de neurônios da dopamina; (b) o acúmulo de corpos de Lewy (compostos de α -sinucleína que se dobram e se acumulam) em pacientes com Doença de Parkinson (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

A degeneração celular dos neurônios, especialmente dos localizados na substância negra, leva a um desequilíbrio no funcionamento normal dos núcleos da base do cérebro (que controlam os movimentos voluntários), causando a maior parte da sintomatologia da DP (MCGREGOR; NELSON, 2019).

Abaixo, a figura 3 mostra o modelo clássico (centro) simplifica a conectividade dos gânglios da base (esquerda), destacando o papel da dopamina na atividade da via direta e indireta na atividade motora. Na condição saudável (centro), a dopamina (azul) da *substantia nigra pars compacta* (SNc) é liberada no estriado, na via direta (verde), onde atua de maneira excitatória e na via indireta (vermelha) onde atua inibindo as conexões. Este efeito diminui a produção do glóbulo pálido interno (GPi), liberando a inibição no tálamo e no córtex e promovendo o movimento. Na condição parkinsoniana (direita), a perda de neurônios produtores de dopamina na SNc causa hipoatividade da via direta e hiperatividade da via indireta que leva ao débito excessivo do GPi. Como resultado, há uma inibição excessiva do tálamo e do córtex que leva à supressão do movimento do controle do início e fim do movimento. GPe: glóbulo pálido externo; SNr: *substantia nigra pars reticulada*; STN: núcleo subtalâmico.



Fonte: adaptado de (MCGREGOR; NELSON, 2019).

1.4 A alfa-sinucleína (α -SYN) na doença de Parkinson

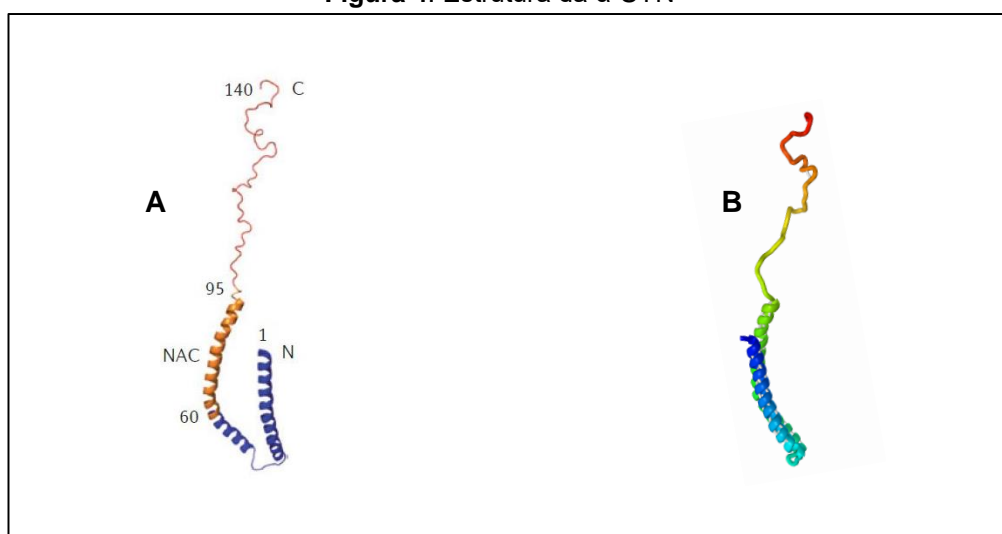
O gene da alfa-sinucleína (SNCA) é o responsável por codificar uma proteína de 140 aminoácidos, denominada de α -SYN. Em soluções aquosas, essa proteína não tem uma

estrutura definida, daí o termo "proteína desdobrada nativamente" que é empregado para descrevê-la. A α -SYN, entretanto, forma estruturas α -helicoidais ao se ligar a lipídios carregados negativamente, tais como fosfolipídeos presentes nas membranas celulares (GITLER *et al.*, 2008; LASHUEL *et al.*, 2013; α -Synuclein in Parkinson's disease. STEFANIS, 2012).

A α -SYN é composta por três regiões distintas: (1) um terminal amino (resíduos 1-60), contendo motivos de ligação a lipídeos apo-lipoproteicos, que se prevê que formem hélices anfifílicas conferindo a propensão de formar estruturas α -helicoidais na ligação à membrana, (2) uma região central hidrofóbica (61-95), e (3) um terminal carboxila que é altamente carregado negativamente, e é propenso a ser não estruturado (α -Synuclein in Parkinson's Disease STEFANIS, 2012).

Abaixo, na figura 4, a imagem mostra as principais regiões de α -SYN (A); e representa a sua formação estrutural (B).

Figura 4. Estrutura da α -SYN



Fonte: (LASHUEL *et al.*, 2013).

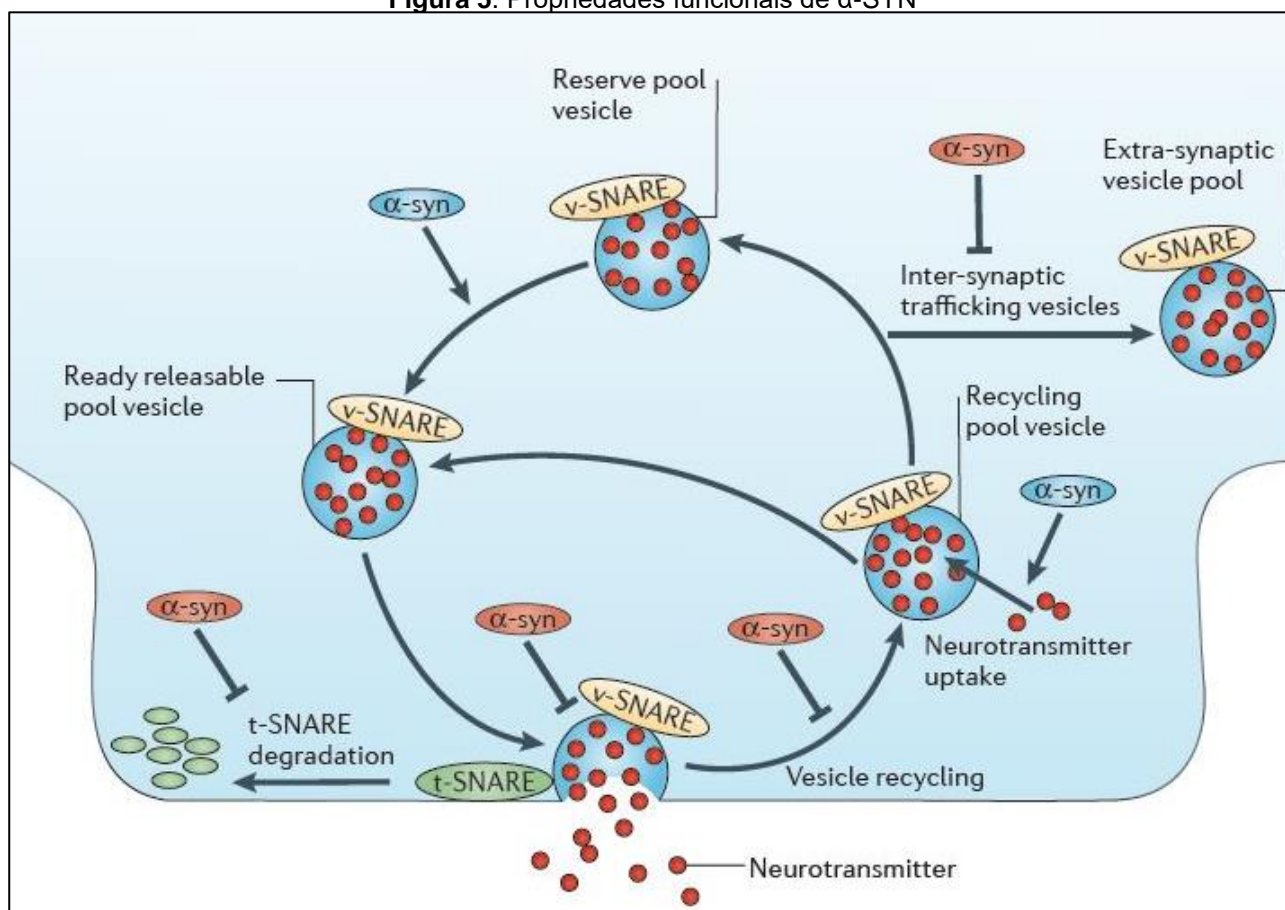
Dessa forma, a α -SYN é encontrada normalmente nos terminais sinápticos onde interage com os fosfolipídios. Embora seja uma das proteínas mais abundantes no cérebro humano, pouco se sabe sobre suas funções. Estudos de revisão indicam um papel conhecido para ela quando atua como mecanismo de regulação da oferta de vesículas sinápticas em terminais pré-sinápticos sob a liberação de dopamina, o neurotransmissor envolvido na DP (GITLER *et al.*, 2008; LASHUEL *et al.*, 2013).

Portanto, a principal função da α -SYN parece ser o controle da liberação do neurotransmissor, através de efeitos no complexo SNARE (*soluble NSF attachment*

receptor) (α -Synuclein in Parkinson's Disease STEFANIS, 2012).

Abaixo, a figura 5 mostra um esquema que destaca os papéis da α -syn no terminal pré-sináptico na regulação do tráfego de vesículas e do reabastecimento de vesículas (α -syn em azul), bem como as interações entre o SNARE associado à membrana-alvo (t-SNARE) e o SNARE associado à vesícula (v-SNARE) liberação de proteínas e neurotransmissores. A acumulação de α -syn induz à diminuição da liberação de neurotransmissores, reciclagem e tráfego de vesículas entre botões sinápticos e influencia a estabilidade do conjunto complexo t-SNARE (α -syn em vermelho). A depleção de α -syn induz uma diminuição do tráfego de vesículas entre o estoque de reserva e o estoque liberável pronto, além de uma deficiência no reabastecimento das vesículas e na captação de neurotransmissores (não mostrado).

Figura 5. Propriedades funcionais de α -SYN



Fonte: (LASHUEL *et al.*, 2013).

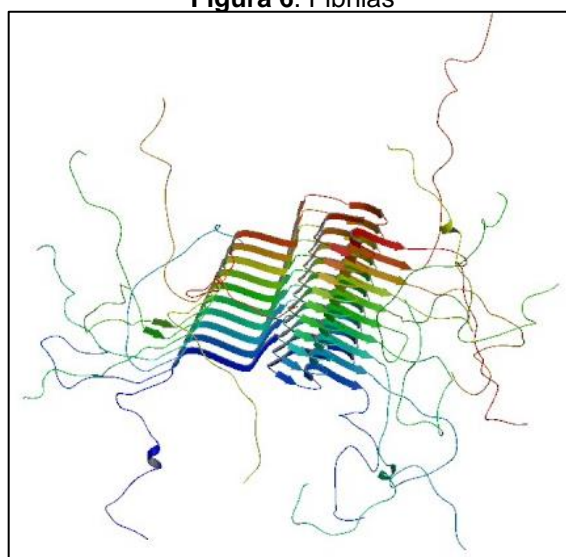
Embora as causas da DP sejam ainda em sua maioria desconhecidas, um dos mecanismos associados ao início da neurodegeneração seletiva são alterações na proteína α -SYN. De fato, o biomarcador com padrão ouro para a DP em autópsias é a imuno-

histoquímica da α -SYN. Os pacientes de DP apresentam níveis elevados dessa proteína (α -Synuclein in Parkinson's Disease STEFANIS, 2012).

É fato conhecido que quando em excesso, ou sob situações de estresse celular, a α -SYN torna-se potencialmente instável, propensa a sofrer oligomerização e consequentemente a formação de fibrilas. As fibrilas acumuladas, formam as deposições intracelulares chamadas de “corpos de Lewy”, principal característica celular da DP. (BETARBET *et al.*, 2006).

Abaixo, a figura 6 mostra uma imagem em três dimensões representando as acumulações intracelulares de α -SYN, chamadas de fibrilas.

Figura 6. Fibrilas



Fonte: (TUTTLE *et al.*, 2016).

Portanto, em apertada síntese, podemos afirmar que na DP ocorre um excesso da α -SYN nos neurônios e a formação de acumulações chamadas de corpos de Lewy (LEE; TROJANOWSKI, 2006; SIDDIQUI; PERVAIZ; ABBASI, 2016).

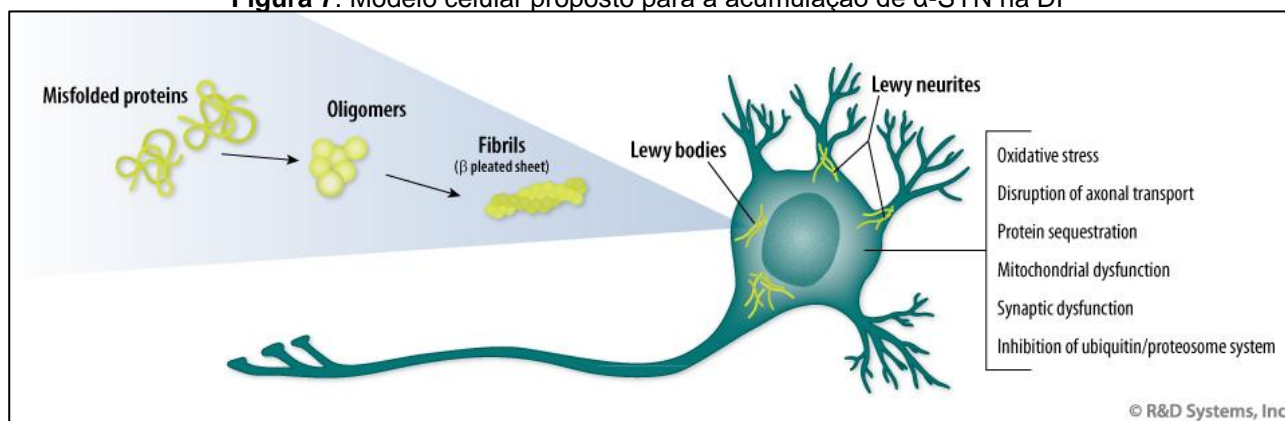
Abaixo, a figura 7 mostra α -SYN na forma nativa desdobrada se torna instável e propensa à formação de oligômeros. Oligômeros formam fibrilas. As fibrilas são a parte estrutural mais importante e abundante na composição dos corpos de Lewy.

De fato, α -SYN está abundantemente presente também em neurônios do bulbo olfatório (PIGNATELLI; BELLUZZI, 2017), por isso tem-se associado a perda do olfato em pacientes de Parkinson com o processo neurodegeneração promovido pela oligomerização de α -SYN e formação dos corpos de Lewy também neste local.

Curiosamente, em pacientes com estado avançado de Parkinson, podem ser

encontrados níveis reduzidos de α -SYN. Uma possível explicação para isso seria a de que neurônios com níveis elevados de α -SYN sofrem degeneração celular dando espaço à substância branca (células da glia) e confundindo o resultado (LASHUEL *et al.*, 2013).

Figura 7. Modelo celular proposto para a acumulação de α -SYN na DP



Fonte: (BIOTECHNE, [s. d.]).

Como já dito, essas alterações na natureza e localização da α -SYN são mecanismos bem conhecidos e podem ser reproduzidas em modelos *in vitro* e em animais (LASHUEL *et al.*, 2013). Os níveis de α -SYN no sistema nervoso central (CNS) dependem, portanto, do equilíbrio entre as taxas de síntese, agregação e depuração de α -SYN.

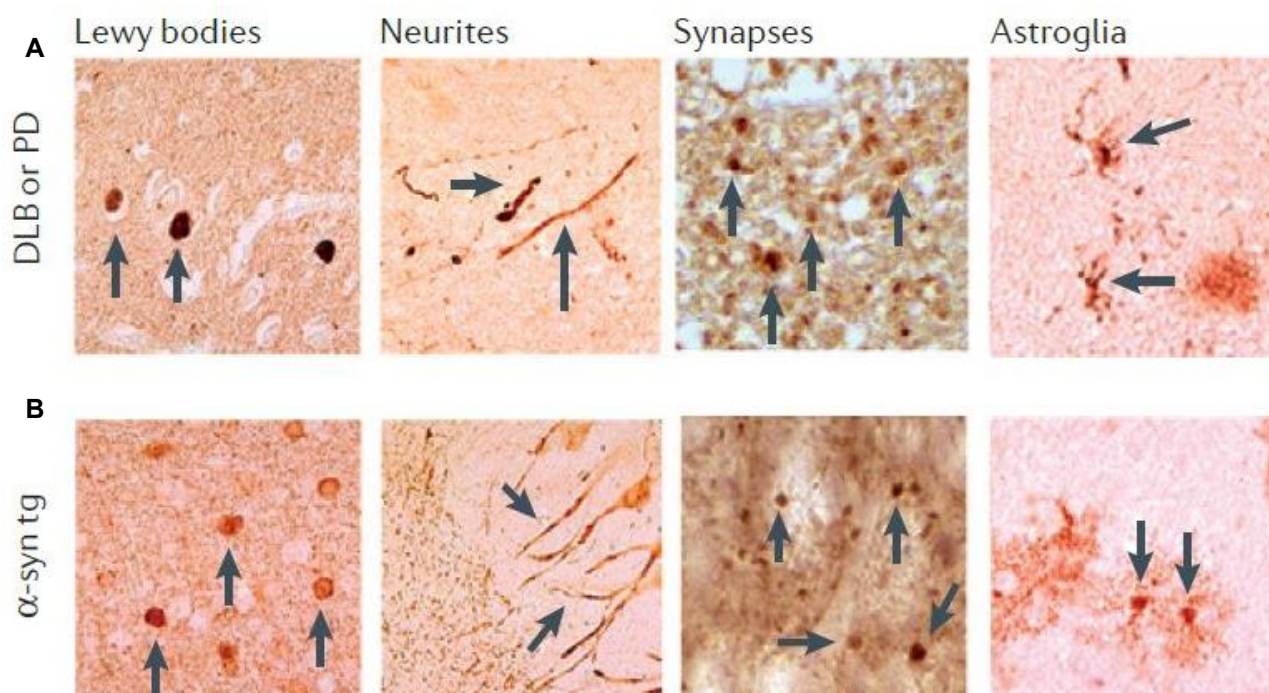
Na figura 8, parte A, mostra α -syn compondo os corpos de Lewy, neuritos, sinapses e astroglia na demência com corpos de Lewy (DLB) e doença de Parkinson (PD). Na parte B, os mesmos achados em camundongos transgênicos (tg) que superexpressam o α -syn humano de tipo selvagem (conhecido como PDGFB-humano selvagem tipo α -syn camundongos), como indicado pelas setas.

Por exemplo, estudos com moscas-da-fruta, nematoides e camundongos apontam que a α -SYN mutante e produzida em grandes quantidades, provoca inevitavelmente a degeneração dos neurônios dopaminérgicos e por consequência, a principal característica neuropatológica da DP, o déficit motor. Observa-se ainda que pacientes portadores de algumas variações específicas do gene responsável pela expressão da α -SYN, o SNCA, com triplicação gênica autossômica incomum (A53T, A30P e E46K) têm um fenótipo suscetível a desenvolver uma forma mais agressiva de DP, do que os pacientes com duplicação gênica do SNCA (PERFEITO; REGO PROF., 2012).

Isso sugere também que a expressão da α -SYN está diretamente associada à DP, bem como o polimorfismo gênico está associado ao aumento de risco de DP (LEE; TROJANOWSKI, 2006).

Ademais, além da DP diversas patologias conhecidas têm sido associadas com o aumento da expressão e acúmulo de α -sinucleína, como: demência com corpos de Lewy (DLB); atrofia de múltiplos sistemas e outras doenças conhecidas como doenças do corpo de Lewy (LBDs) que mostram acumulações e redistribuição de α -SYN em várias regiões do cérebro e populações celulares (LASHUEL *et al.*, 2013).

Figura 8. Distribuição patológica de α -syn na DP



Fonte: LASHUEL *et al.*, 2013.

Assim, é possível afirmar que um desequilíbrio entre mecanismos de produção e degradação da α -SYN, causado pela disfunção de uma ou mais dessas vias, seja devido a fatores genéticos ou ambientais, acaba resultando em níveis anormais de α -SYN que favorecerem a formação e/ou acúmulo de espécies oligoméricas e fibrilares com o surgimento por fim dos corpos de Lewy (LASHUEL *et al.*, 2013; RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

Esse acúmulo gera efeitos citotóxicos para os neurônios como: espécies reativas de oxigênio (ERO); inibição do sistema ubiquitina/proteossomos; estresse mitocondrial, etc (BIOTECHNE, [s. d.]).

Ou seja, quanto maiores os níveis de estresse celular, maiores os níveis de α -SYN acumulada e quanto maiores os níveis de α -SYN acumulada, maiores os níveis de estresse celular. Como última consequência desse processo, ocorre a degeneração celular irreversível (HOOZEMANS *et al.*, 2007).

É bastante conhecido que essas acumulações são responsáveis por gerar um efeito de hiper-resposta ao estresse causado pela presença de proteínas mal dobradas, ou “*unfolded protein response*” (UPR). Esse fator de estresse celular, se não controlado por mecanismos homeostáticos, pode gerar um mecanismo de retroalimentação positiva (HOOZEMANS *et al.*, 2007; LASHUEL *et al.*, 2013; RICHARD T WALDRON (1), STEPHEN PANDOL (1), AURELIA LUGEA (1), 2015).

1.5 A hiper-resposta ao estresse causado pela presença de proteínas desdobradas (UPR)

Conforme já dito, a acumulação de proteínas desdobradas na DP gera um efeito resposta na tentativa de manter a homeostase do organismo, esse efeito é conhecido como UPR. Entretanto, quando existe falha desse mecanismo, o estresse celular gerado é incontrolável e acaba por gerar um ciclo de retroalimentação positivo (OYADOMARI; MORI, 2004).

Dessa forma, os mecanismos fisiopatológicos na DP estão relacionadas a vários processos intracelulares causados pela toxicidade devido à presença de α -SYN em sua forma oligomerizada, como disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo causada por CHOP, excito toxicidade e também a alterações da conformação das proteínas, e entre elas, a própria α -SYN (ALLEN REISH; STANDAERT, 2015); (α -Synuclein in Parkinson's Disease STEFANIS, 2012).

Todos esses eventos são efeitos da UPR, sendo que a apoptose induzida por estresse de retículo endoplasmático é mediada por três receptores e vem sendo implicada em várias doenças conformacionais, incluindo doenças neurodegenerativas, doenças isquêmicas e diabetes mellitus (HOMMA *et al.*, 2009); (NISHITOH, 2012); (TABAS; RON, 2011).

De fato, um dos produtos desse processo, a chamada proteína homóloga (CHOP) da proteína de ligação ao potenciador de CCAAT (C/EBP) está implicada em mecanismos de apoptose celular e estresse oxidativo (OYADOMARI; MORI, 2004).

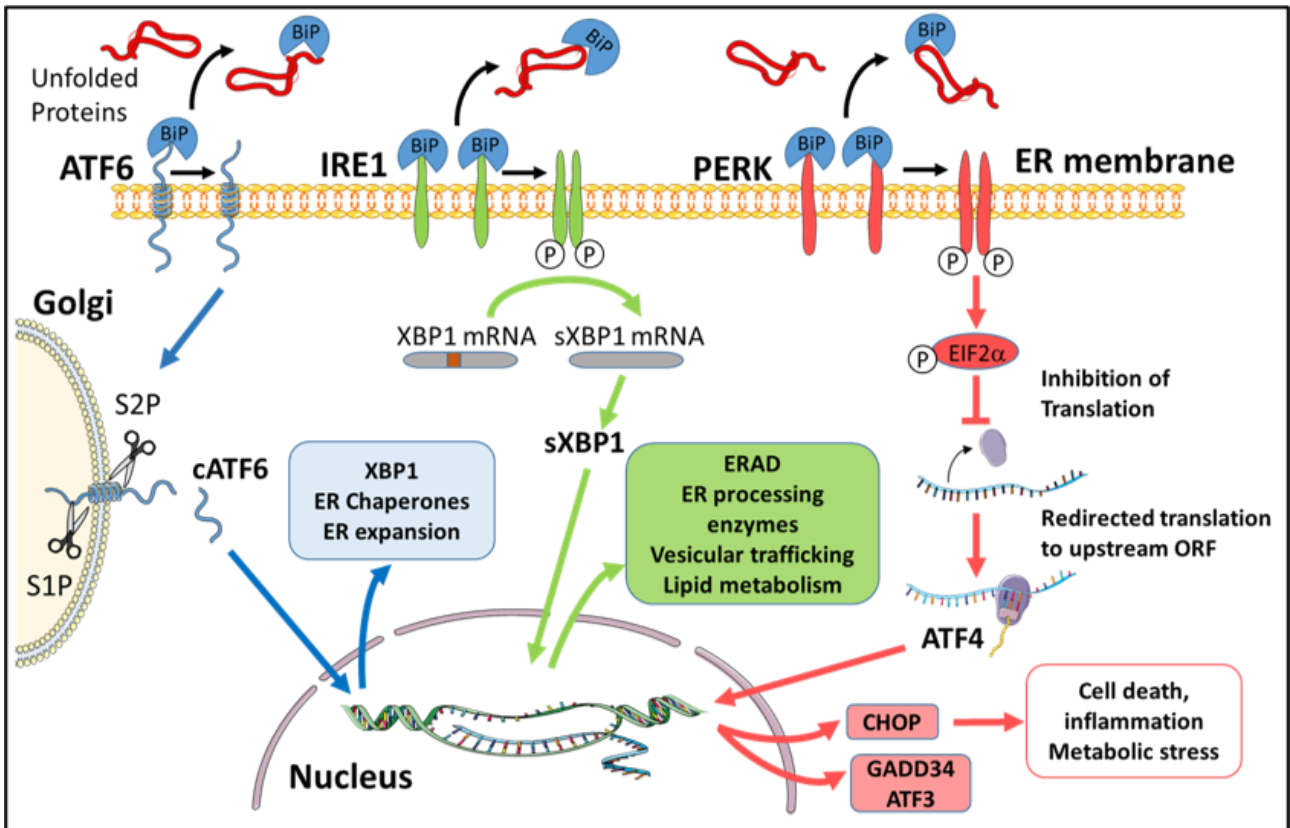
Assim, conforme já explicado, através de interações mitocondriais, especialmente, na inibição do complexo I, a α -SYN em excesso (superexpressão) provoca a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), déficit mitocondrial, estresse oxidativo e a consequente morte neuronal (HSU *et al.*, 2000). Esse é um mecanismo que também sugere um ciclo de retroalimentação positiva no estresse celular.

Abaixo, a figura 9 mostra os componentes principais da resposta ao estresse UPR/ER. Onde, ATF6, IRE1 e PERK são todas proteínas transmembranares do retículo endoplasmático (ER), capazes de detectar o nível de proteínas desdobradas ou mal dobradas no lúmen do ER. O(s) mecanismo(s) preciso(s) para ativação de cada via envolve o deslocamento de chaperonas moleculares, por exemplo, BiP do domínio luminal da proteína. **ATF6:** Após a ativação, o ATF6 faz o tráfego do RE para o Golgi por meio de vesículas revestidas com clatrina. No Aparelho de Golgi, o ATF6 é sequencialmente clivado pelas proteases sítio-1 e sítio-2 libertando o domínio do fator de transcrição N-terminal (cATF6) para translocar para o núcleo e promover a transcrição de genes alvo UPR. **IRE1:** A ativação da atividade da quinase IRE1 é mediada pela autofosforilação transmembrana, fazendo com que o IRE1 se torne oligomerizado na membrana do RE. O IRE1 fosforilado exibe atividade de endoribonuclease que excide uma porção do mRNA de XBP1 formando um mRNA processado que gera o fator de transcrição sXBP1. A sXBP1 transloca-se para o núcleo e direciona a expressão de vários reguladores de ER necessários para o enrolamento de proteínas, metabolismo lipídico, tráfego vesicular e função secretora acinar. **PERK:** A ativação da quinase e a autofosforilação da PERK fosforilam o fator de iniciação da tradução eucariótica citosólica eIF2 α , inibindo assim a tradução global da proteína secretora. Como consequência, a tradução de mRNAs seleccionados incluindo ATF4 é redireccionada para uma grelha de leitura aberta a montante dando origem a produtos proteicos alternativos. ATF4 atua como um ativador transcricional ou repressor, e dirige a síntese de CHOP, também um fator de transcrição.

Assim, é sabido que o estresse do retículo endoplasmático, cuja resposta é a UPR, pode atuar tanto como fator de proteção (efeitos agudos), como fator indutor de apoptose celular (efeitos de longo prazo).

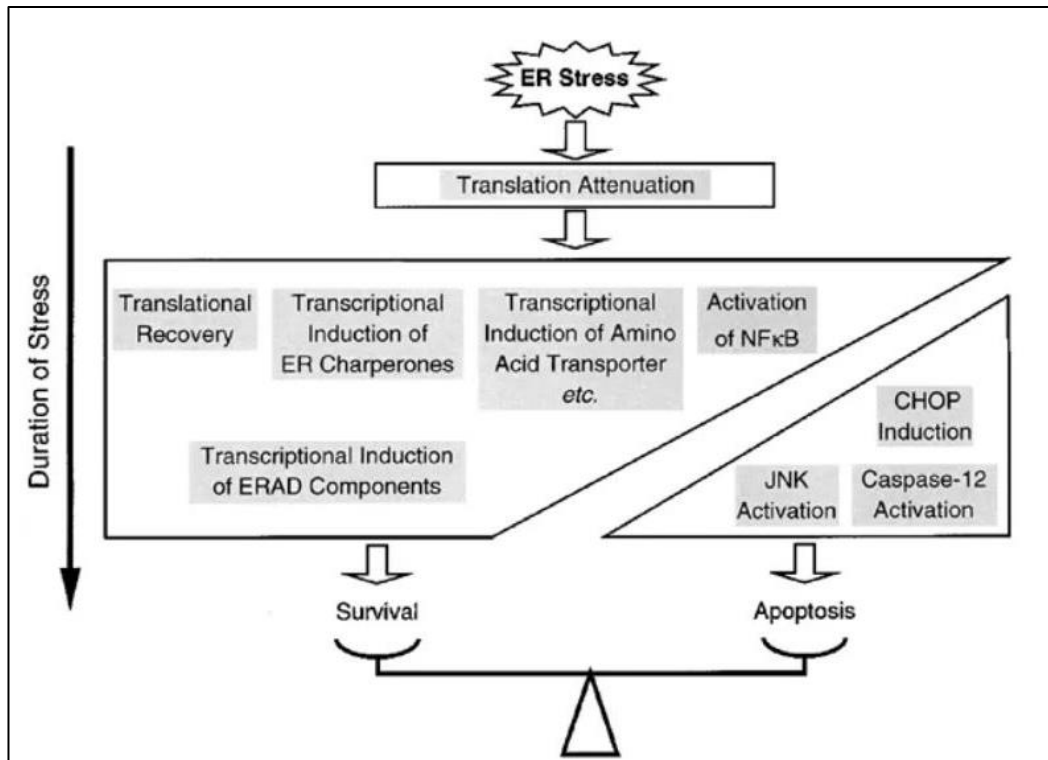
Portanto, há um delicado equilíbrio entre sobrevivência celular e apoptose extremamente dependente do tempo, cuja principal via sinalizadora para apoptose é CHOP (OYADOMARI; MORI, 2004; RICHARD T WALDRON (1), STEPHEN PANDOL (1), AURELIA LUGEA (1), 2015). Abaixo, a figura 10 ilustra esses mecanismos e como a duração (no tempo) do estresse é determinante no desfecho final (apoptose e/ou sobrevivência celular).

Figura 9. Componentes principais da resposta ao estresse UPR/ER



Fonte: adaptado de (RICHARD T WALDRON (1), STEPHEN PANDOL (1), AURELIA LUGEA (1), 2015).

Figura 10. Relação entre duração do estresse e sobrevivência celular na UPR



Fonte: (OYADOMARI; MORI, 2004).

1.6 A fosforilação da partícula α (alfa) do fator 2 de iniciação em eucarióticos (eIF2)

Para completar os conceitos até agora apresentados, precisamos revisar que o eIF2 é necessário, em geral, para iniciação da tradução de proteínas. Ele medeia a ligação do Met-tRNA (um tipo especializado de RNA transportador iniciador ligado à metionina) com a subunidade ribossomo 40s em uma maneira dependente de guanosina trifosfato (GTP), atuando como um heterotrímero (KIMBALL, Scot R, 1999).

O eIF2 é constituído de uma subunidade alfa, uma beta e uma gama (também chamadas 1, 2 e 3 respectivamente). Uma vez que a iniciação é completa, eIF2 é liberado do ribossomo ligado à uma guanosina difosfato (GDP) e torna-se um complexo binário inativo. Para participar em outra rodada de iniciação da tradução, esse GDP deve ser trocado por uma guanosina trifosfato (GTP) (KIMBALL, S R, 1999).

Em síntese, o eIF2 é indispensável para formação do complexo ternário, que é constituído pelas subunidades α , β e γ de eIF2, pelo Met-tRNA e pela guanosina trifosfato (GTP). Mas também atua como importante mediador para a ligação do Met-tRNA ao sítio P da subunidade do 40s do ribossomo, possibilitando assim, o início da tradução genética e consequente síntese de proteínas. Assim, o eIF2 existe em duas configurações distintas, na forma inativa, ligado a uma GDP e na forma ativa, ligado a uma GTP. Apenas em sua forma ativa pode vincular-se ao Met-tRNA (KIMBALL, S R, 1999).

Sabe-se que na presença de alguns estímulos de estresse, há uma resposta de aumento na expressão de proteínas quinases distintas que atuam fosforizando a subunidade α de eIF2 tornando-o um complexo inativo. Como resultado, ocorre diminuição da disponibilidade do complexo ternário uma consequente diminuição da tradução global de proteínas. (MORENO *et al.*, 2012).

É exatamente essa a via da proteína quinase do retículo endoplasmático (PERK) na UPR. Inicialmente, há a presença de altos níveis de fosforilação de eIF2 α em pacientes com Parkinson, formando complexos ternários na forma inativa e consequentemente, ligados a guanosina difosfato (GDP). Nessa conformação, o complexo não se liga ao sítio P da subunidade 40s do ribossomo (HOOZEMANS *et al.*, 2007).

Dessa forma, não ocorrendo ligação do complexo ternário ao ribossomo mediante a fosforilação do eIF2 α , haverá consequente inibição/diminuição da síntese de proteínas, entre elas, a α -SYN. Tal mecanismo atua como neuroprotetor, diminuindo a velocidade de tradução de proteínas para que os neurônios possam ter tempo hábil para se recuperarem do acúmulo tóxico de proteínas existente (BELLATO; HAJJ, 2016).

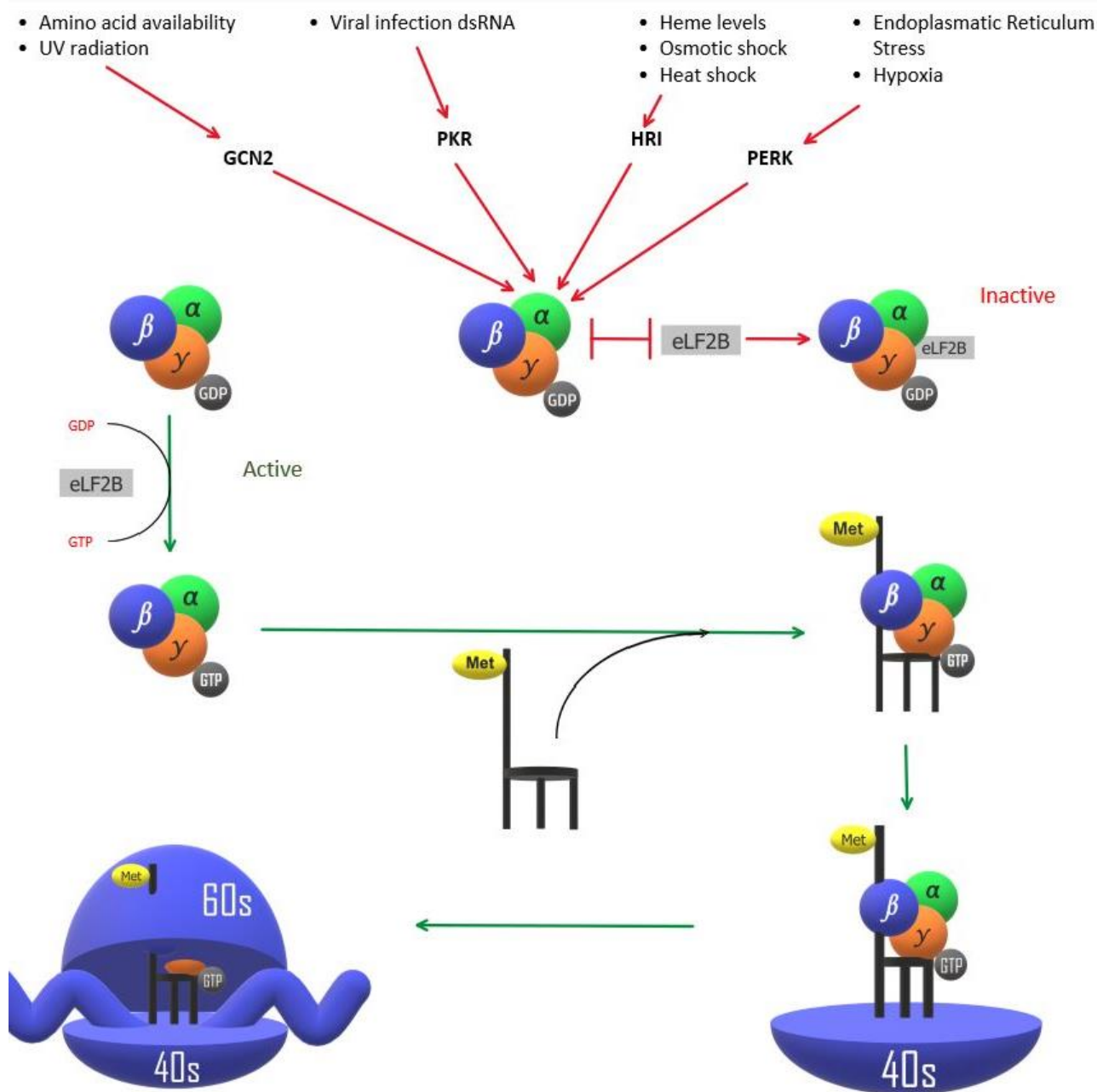
Ou seja, na DP a eIF2 α fosforizada está aumentada pela presença da α -SYN em excesso ou defeituosa, através da UPR, pela via de ativação de PERK. Esse mecanismo é o mesmo observado pela atuação da PKR (proteína quinase dependente de RNA), presente na maioria das células de forma latente e que pode funcionar como um supressor tumoral e indutor de apoptose, fatos que sugerem que esta proteína quinase pode ser de importância central para o controle da proliferação e transformação celular (CLEMENS; ELIA, 1997). Infecções virais ou estresse celular (como no caso da presença de proteínas mal dobradas) ativam a proteína quinase (PKR), que por sua vez fosforizam a partícula alpha de eIF2 tornando-o inativo.

Na figura 11 mostra A atividade do eIF2. Ela é regulada por um mecanismo envolvendo tanto a troca de nucleotídeos guanosina quanto a fosforilação de sua subunidade alpha, promovida por proteínas quinases. Essas quinases atuam em situações de estresse como a privação de aminoácidos, estresse causado por vírus (PERK), etc. Uma vez fosforizado, o eIF2 apresenta maior afinidade pelo GEF (fator de troca de nucleotídeo de guanosina) de eIF2B. No entanto, o eIF2B é capaz de trocar o GPD pelo GTP somente se o eIF2 estiver em seu estado não fosforizado. O eIF2 fosforizado, no entanto, devido à sua ligação mais forte, age como um inibidor de seu próprio GEF (eIF2B que tem a função de regenerar a forma ligada de GTP). Uma vez que a concentração celular de eIF2B é muito menor que a de eIF2, mesmo uma pequena quantidade de eIF2 fosforizado pode abolir completamente a atividade de eIF2B por sequestro. Sem o GEF, o eIF2 não pode mais retornar ao seu estado ativo (ligado a GTP). Como consequência, a tradução é interrompida porque a iniciação não é mais possível sem qualquer complexo ternário disponível.

Entretanto, a contínua presença de níveis elevados de eIF2 α fosforizada (longo prazo) podem ocasionar a degeneração celular mediante o comprometimento das funções metabólicas normais desses neurônios e a consequentemente apoptose celular. Por outro lado, níveis muito baixos podem prejudicar a capacidade do neurônio se recuperar do excesso de proteínas presentes. Ambas situações impulsionam a irreversibilidade da sintomatologia na DP (HOOZEMANS *et al.*, 2007).

Ademais, como visto anteriormente (figura 7), a via de eIF2 α fosforizada induz a tradução de proteínas homólogas da proteína de ligação ao potenciador da sequência de bases de nucleotídeos CCAAT (CHOP). Essa molécula é um forte indutor de apoptose celular e também contribui com a respectiva degeneração desses neurônios e toda a sintomatologia da DP (NISHITOH, 2012; OYADOMARI; MORI, 2004).

Figura 11. A atividade do eIF2



Fonte: adaptado de (KIMBALL, S R, 1999).

Portanto, dado que diversas evidências atuais apontam o efeito UPR como principal responsável patológico em doenças neurodegenerativas como a DP e Alzheimer; doenças isquêmicas e até mesmo diabetes mellitus, diversas pesquisas atuais se propõem a encontrar meios ou mecanismos que possam diminuir a expressão celular de CHOP sem diminuir eIF2 α fosforizada abaixo dos níveis considerados normais para a recuperação celular (HALLIDAY *et al.*, 2017; HOMMA *et al.*, 2009).

Em todo o contexto já apresentado, soma-se um estudo recente, liderado por pesquisadores da Universidade de Oxford que avaliou a função neuroprotetiva de 1.040

substâncias *in vitro* e em modelos animais mediante a redução dos níveis de CHOP mediado pela via da fosforilação da partícula α do fator 2 de iniciação em eucarióticos (eIF2), promovendo um possível efeito neuroprotetor em doenças neurodegenerativas (HALLIDAY *et al.*, 2017).

Os resultados foram considerados positivos, quando houve: diminuição de CHOP; manutenção dos níveis de eIF2 α fosforizada; manutenção em número de neurônios saudáveis e manutenção ou melhoras de aspectos clínicos. Nesse estudo, a trazodona apareceu como um dos três melhores resultados (HALLIDAY *et al.*, 2017).

Esse mesmo grupo já havia feito uma pesquisa anterior publicado na revista *Nature* (MORENO *et al.*, 2012), onde apresentaram resultados significativos em modelos animais (ratos) infectados com príons e tratados com técnicas similares que agiram na via da fosforilação de eIF2 α e nesses casos, houve significativa diminuição de perda de neurônios com consequente manutenção das sinapses. Assim, esse conjunto de evidências científicas recentes sugerem que esse medicamento utilizado para tratar distúrbios de depressão, possa atuar também na via de fosforilação de eIF2 α de neurônios em modelos animais com a consequente redução de CHOP e preservação de neurônios.

1.7 A Trazodona

A trazodona é um antidepressivo aprovado pela FDA, pela ANVISA e outras agências reguladoras no mundo, para o tratamento da depressão. Há mais de 40 anos têm sido usado por profissionais de saúde mental e cuidados primários para o tratamento de múltiplas condições psiquiátricas e médicas. condições médicas, como depressão maior, bem como indicações não aprovadas por essas agências, como insônia, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo compulsivo, distúrbios alimentares e alimentares, transtornos por uso de substâncias, distúrbios comportamentais associados a disfunção cognitiva, disfunção sexual, certa dor condições e reabilitação após acidente vascular cerebral isquêmico agudo (A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions KHOUZAM, 2017a).

1.7.1 Breve histórico da trazodona

A trazodona foi introduzida na Europa e na Ásia no início da década de 1970 e foi aprovada para uso nos EUA em 1978. Desde então, foi aprovado e comercializado em

vários países do mundo para o tratamento do transtorno depressivo maior em pacientes adultos. A trazodona pertence à classe dos antagonistas dos receptores de serotonina e inibidores da recaptação (SARIs). Após sua aprovação para uso contra a depressão maior, a trazodona passou a ser considerada no tratamento de condições médicas e psiquiátricas, incluindo insônia, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos alimentares e alimentares, transtornos por uso de substâncias, distúrbios comportamentais associados à disfunção cognitiva, disfunção sexual, certas condições de dor e reabilitação após acidente vascular cerebral isquêmico agudo (FABRE, 1989; A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions KHOUZAM, 2017a).

1.7.2 Mecanismo de ação da trazodona

A trazodona é um antidepressivo que funciona inibindo o transportador de serotonina e os receptores de serotonina tipo 2. É um derivado de triazolopiridina. A trazodona inibe a recaptação da serotonina e bloqueia a histamina e os receptores alfa-1-adrenérgicos. Também induz alterações significativas nos adrenorreceptores do receptor pré-sináptico 5-HT. O espectro total do mecanismo de ação da trazodona não é totalmente compreendida, o que explica seus usos *off-label*. A trazodona pertence a categoria de medicamentos SARI (antagonista da serotonina e inibidores da recaptação), com outros membros sendo fenilpiperazina, etoperidona, lorpirozol e mepiprozol. (NIH).

Estudos clínicos demonstraram que a trazodona é comparável em eficácia a outras classes de medicamentos, como antidepressivos tricíclicos (TCAs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores do receptor de serotonina-norepinefrina (SNRIs) no tratamento de transtornos depressivos maiores. Além disso, a trazodona tem melhor tolerância do que os ISRSs de segunda geração, que estão altamente associados à insônia, ansiedade e disfunção sexual. A propriedade exclusiva da trazodona, onde inibe simultaneamente os receptores SERT, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, evita o problema de disfunção sexual, insônia e ansiedade que comumente se manifesta com a terapia com ISRSs e SNRIs. A trazodona reduz os níveis de neurotransmissores associados aos efeitos de excitação, como serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina. O uso de trazodona em baixa dose exerce um efeito sedativo para o sono através do antagonismo dos receptores 5-HT-2A, H1 e alfa-1-adrenérgicos (STAHL, 2009a).

Além disso, um estudo recente em astrócitos humanos mostrou que a trazodona

ajuda a diminuir a liberação de mediadores inflamatórios e ajuda a normalizar o suporte trófico e metabólico durante a inflamação dos neurônios, que está associada à depressão maior (NIH).

1.7.3 Farmacocinética da trazodona

A trazodona é bem absorvida após administração oral sem localização seletiva em qualquer tecido. Quando é tomado logo após a ingestão de alimentos, pode haver um aumento na quantidade de sua absorção, uma diminuição na concentração máxima e um alongamento no tempo até a concentração máxima. Os níveis plasmáticos máximos ocorrem aproximadamente uma hora após a administração, quando a trazodona é tomada com o estômago vazio ou duas horas após a dosagem, quando tomada com alimentos. A trazodona é altamente (89 a 95%) ligada às proteínas e é extensivamente metabolizada pelo CYP3A4. Menos de 1% de uma dose oral é excretada inalterada na urina e cerca de 70-75% da trazodona marcada com ^{14}C foi excretada na urina dentro de 72 horas (A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions KHOUZAM, 2017a).

1.7.4 Efeitos adversos da trazodona

Os principais efeitos adversos da trazodona incluem dores de cabeça, fadiga, tonturas e sonolência/sonolência. Outros riscos incluem efeitos anticolinérgicos (boca seca), hipotensão ortostática, priapismo e aumento dos pensamentos suicidas. Os antidepressivos estão associados a um risco aumentado de pensamento suicida, especialmente em adultos mais jovens, adolescentes e crianças. Apesar da presença de efeitos colaterais anticolinérgicos, o risco é menor do que os antidepressivos tricíclicos, como imipramina ou amitriptilina. O risco de hipotensão ortostática é maior em idosos, especialmente naqueles com cardiopatias pré-existentes, devido ao bloqueio adrenérgico dos receptores α_1 . Os doentes apresentam efeitos adversos de sonolência e hipotensão durante a primeira semana de administração. Cuidados especiais são necessários para homens com anemia falciforme, mieloma múltiplo, leucemia, disfunção autonômica, estado hipercoagulável ou aqueles que têm uma variação anatômica peniana como angulação ou fibrose cavernosa, pois pode causar priapismo (KHOUZAM, 2017b; NIH, USA. FDA).

1.8 Diagnóstico na Doença de Parkinson

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Parkinson normatizado no Brasil através de Portarias do Ministério da Saúde, (M.S, 2017; M.S, 2010), (ANEXO 06 e ANEXO 07), define que o diagnóstico da doença de Parkinson no Brasil deverá ser feito através dos critérios estabelecidos pelo Banco de cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (Anexo 2). Com base nesses critérios, o paciente terá diagnóstico de DP se apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), um critério dentre os classificados como necessários e - pelo menos - três critérios dentre os classificados como de suporte, positivos.

Portanto, considerando apenas esses critérios torna-se difícil a diferenciação de parkinsonismos nas formas atípicas da DP (GOULART; XAVIER, 2005).

Atualmente o instrumento de avaliação mais indicado para auxiliar no diagnóstico da doença e no acompanhamento da progressão dos sintomas é a escala unificada para mensuração do Parkinson da associação de distúrbios do movimento (MDS-UPDRS), (BHIDAYASIRI; MARTINEZ-MARTIN, 2017).

Essa escala é uma nova versão da antiga escala UPDRS patrocinada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (*Movement Disorders Society - MDS*) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (DISEASE, 2003). A MDS selecionou um coordenador principal um grupo técnico visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios do Movimento que manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambiguidades identificadas na análise crítica.

O exame de imagem por ressonância magnética (MRi) pode ser utilizado para ajudar a excluir outras causas. Além disso, exames de imagem como: ultrassonografia transcraniana com *doppler*; tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), estão sendo utilizados para diferenciar a doença de Parkinson de outros distúrbios do movimento hipocinético (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016).

Atualmente, não existem biomarcadores de com eficácia comprovada para diagnóstico. Embora em autópsias a imuno-histoquímica de α -SYN nas deposições intracelulares seja considerada o padrão ouro para identificação da DP (α -Synuclein in Parkinson's disease. STEFANIS, 2012), os níveis de α -SYN livre no líquido cefalorraquidiano não se correlacionam com a progressão motora, apresentando

correlação apenas com o declínio cognitivo geral (STEWART *et al.*, 2014).

1.9 Tratamento da Doença de Parkinson

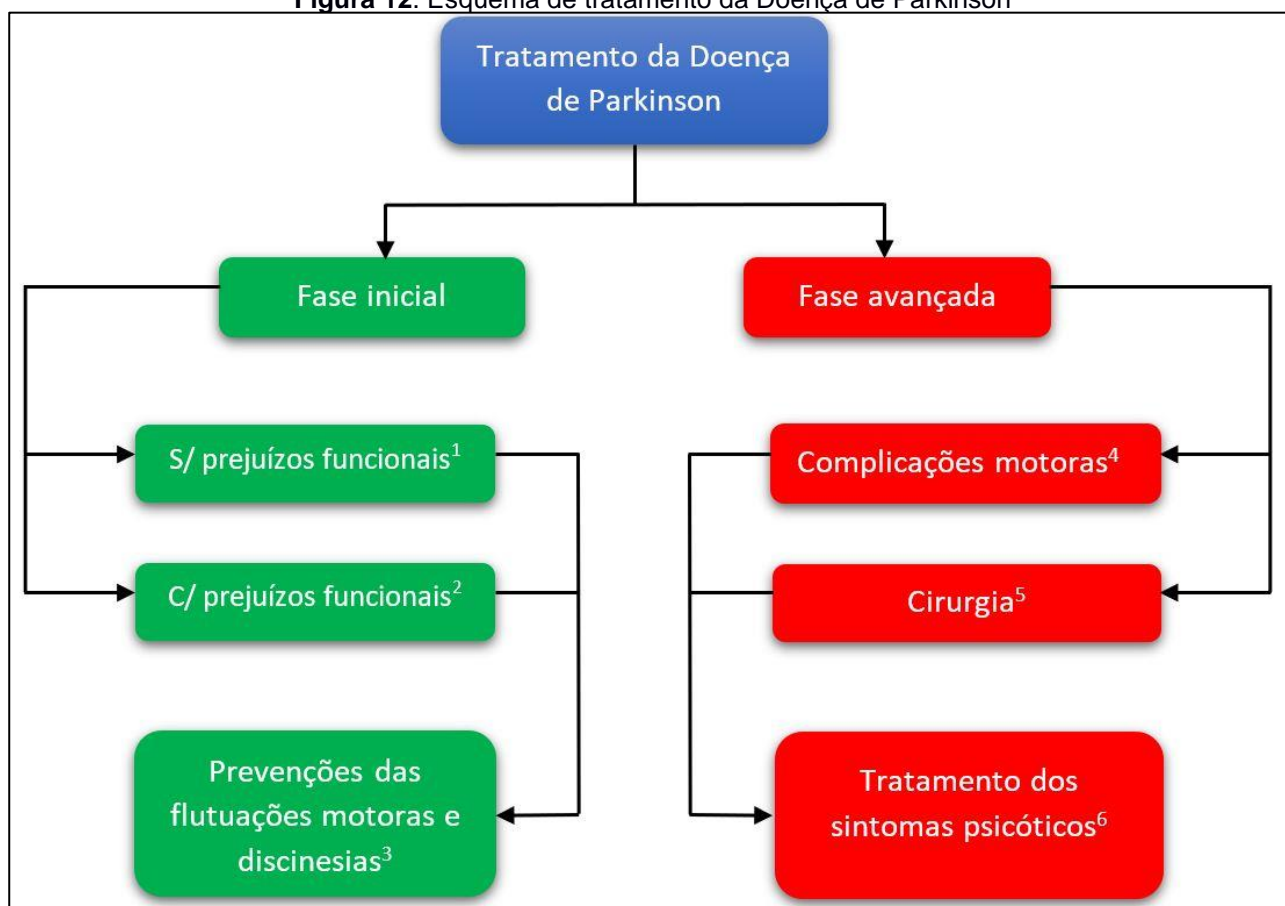
O já mencionado protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Parkinson normatizado no Brasil através de Portarias do Ministério da Saúde, (M.S, 2017; M.S, 2010), define também que o tratamento da DP: “...*deve visar à redução da progressão da doença (neuroproteção) e ao controle dos sintomas (tratamento sintomático).*”

Esses protocolos (Anexos 06 e 07), seguem padrões internacionais de outros estudos (RIZEK; KUMAR; JOG, 2016). Dessa forma, há uma orientação a respeito da escolha do medicamento mais adequado levando em consideração fatores como estágio da doença, sintomatologia presente, ocorrência de efeitos colaterais, idade do paciente, medicamentos em uso e seu custo. Assim, o protocolo estratifica o tratamento em pacientes com fase inicial da DP (sintomas leves sem prejuízos funcionais; sintomas com prejuízos funcionais e prevenções de flutuações motoras e discinesias) e pacientes com DP em fase avançada (tratamento das complicações motoras; cirurgia na DP e tratamento dos sintomas psicóticos).

A figura 12 abaixo mostra um esquema de tratamento para a DP, onde se considera: **1)** tratamento indicado são anticolinérgicos ou inibidores da MAO-B. **2)** com prejuízos funcionais: Levodopa e/ou agonistas dopaminérgicos (ropinerol; rotigotin). **3)** prevenções das flutuações motoras e discinesias: Em pacientes abaixo de 70 anos é indicado iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos. A levodopa é indicada apenas nos casos de respostas negativas ao tratamento anterior. Nos pacientes acima de 70 anos, com presença de outras comorbidades ou com prejuízo cognitivo é indicado iniciar com levodopa. **4)** pramipexol; bromocriptina e carbegolina ou inibidores da COMT (Catecol-O-Metil Transferase), tolcapona e entacapona. **5)** implante cerebral profundo (deep brain stimulation): serão considerados para a cirurgia os pacientes que apresente cumulativamente os seguintes critérios: a) diagnóstico de DP conforme o Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido; b) evolução mínima de cinco anos da doença; c) apresente sintomas responsivos ao tratamento com levodopa; d) controle insatisfatório dos sintomas motores após adequação ao melhor tratamento medicamentoso possível; e) expectativa de melhora dos sintomas motores e f) facilidade de acesso ao centro responsável para ajustes periódicos no dispositivo. Os pacientes também não deverão apresentar nenhum dos critérios de exclusão para cirurgia, quais sejam: a) comorbidades

cardiovasculares, oncológicas, cerebrovasculares e infecções ativas; parkinsonismo-plus; evolução menor que cinco anos da doença; déficits cognitivos relevantes como demência, depressão maior, etc. 6) Reduzir ou retirar medicamentos anticolinérgicos, inibidores da MAO, amantadina, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT e incluir antipsicóticos.

Figura 12. Esquema de tratamento da Doença de Parkinson



Fonte: adaptado de (M.S, 2017).

1.10 Justificativa

O tratamento farmacológico atual para a DP considera como principal medicamento o precursor da dopamina (L-DOPA). Este tratamento, bem como o tratamento com diversas outras drogas é relativamente eficaz para a DP, porém, nenhum deles trata/evita a progressão da doença (MIGUELEZ *et al.*, 2014).

O medicamento trazodona está no mercado há mais de 40 anos, tendo passado por todas as fases de estudos pré-clínicos *in vitro*, em animais, bem como os testes clínicos de fase 01 até os estudos de fase que foram todos analisados pelas Agências Reguladoras que liberaram sua comercialização nos Estados Unidos (F.D.A, [s. d.]). O referido

medicamento também possui aprovação pelos Órgãos regulatórios do Brasil, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), (ANVISA, [s. d.]) para uso e comercialização em humanos. Portanto, conclui-se que a trazodona não só é seguro em humanos, como também é eficaz no tratamento da depressão.

Considerando os recém-descobertos efeitos na via UPR, é possível que a trazodona exerça eventual proteção à progressão dos sintomas da DP, torna-se impreterível o estudo dessa relação.

É necessário ainda esclarecer nesse tópico (justificativa) o motivo pelo qual não escolhemos outras drogas apontadas no mesmo estudo que citamos (HALLIDAY *et al.*, 2017) e que, aparentemente, obtiveram melhor resultado na diminuição de níveis de eIF2 α fosforizada.

Primeiramente a respeito da droga “*Integrated Stress Response Inhibitor*” ISRIB, trata-se de uma molécula experimental que ainda está em fase de estudos em modelos animais (RABOUW *et al.*, 2019) e portanto, desaconselhável no momento para pesquisas em humanos. Ademais, não é comercializada ainda no mundo, o que dificulta o acesso aos pesquisadores.

Sobre a azadiractina, trata-se de uma molécula ingrediente ativo em pesticidas e apresenta uma fraca capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica. Não existem estudos anteriores sobre toxicidade mutagenicidade e cancerogenicidade em humanos (NLM-USA, [s. d.]).

Já o dibenzoilmetano é um análogo da curcumina, obtido através do extrato da planta alcaçuz é uma droga promissora que apresenta bons resultados iniciais (*in vitro*) em no tratamento de alguns tipos de câncer (OO KHOR *et al.*, 2009). Embora seja promissora para o Parkinson, há dificuldade no acesso ao substrato.

O Proguanil é um medicamento conhecido no tratamento e prevenção da malária, entretanto, pode apresentar efeito hepatotóxico e somente é encontrado no mercado em conjunto com cloroquina ou atovaquona.(N.C.B.I, [s. d.]

Trifluoperazina é um antipsicótico da classe química fenotiazínica com contraindicação para populações idosas (devido ao aumento do risco de morte quando usado para tratar problemas comportamentais/psicológicos causados por demência em populações idosas). Pode causar reações neuromusculares (extrapiramidais), caracterizados por agitação motora e distonia ou se assemelharem ao parkinsonismo, por ser inibidor de dopamina.(PUBCHEM, [s. d.]).

Portanto, mesmo havendo significativas evidências para uma função neuroprotetora

na DP mediada por trazodona, e mesmo ainda sendo comum o uso de trazodona em pacientes de DP (para o tratamento da depressão) não existem atualmente estudos observacionais controlados em seres humanos relacionando os efeitos neuroprotetivos da trazodona na sintomatologia motora da DP.

Nossa hipótese é de que a α -SYN presente na DP e que atua induzindo a apoptose celular, mediante o processo conhecido como estresse UPR causando a degeneração neuronal pode ser suprimida pela trazodona devido aos seus efeitos de redução de CHOP e manutenção de níveis mínimos eIF2 α fosforizada.

Portanto, esse mecanismo de depuração de acumulados de proteínas, teoricamente potencializado pela trazodona, pode em tese evitar a morte dos neurônios, promovendo uma progressão mais lenta da doença e somados ao aumento de disponibilidade de dopamina, talvez possa até promover uma melhora de sintomas motores.

Por todo o exposto, o presente estudo colabora para o avanço do conhecimento teórico sobre a fisiopatologia, tratamentos, progressão e cronicidade da doença. Além disso, proporciona a compreensão dos fatores que podem frear ou trazer a cura definitiva para essa enfermidade que afeta a milhões de pessoas, causa enormes repercussões sociais, familiares e econômicas no mundo todo.

1.11 Pergunta Norteadora

O fármaco trazodona pode promover melhora nos sintomas motores na doença de Parkinson?

1.12 Hipóteses

Como hipótese nula, será assumido que o paciente com DP apresentará resultados iguais na mensuração dos efeitos motores da doença de Parkinson ao longo do tempo. Portanto, a intervenção não resulta em melhoras desses sintomas.

Como hipótese alternativa, será assumido que o paciente apresentara resultados diferentes na mensuração dos efeitos motores da doença de Parkinson, onde o resultado (*score*) seguirá uma leve tendência de diminuição de valores. Portanto, a intervenção resulta em melhoras dos sintomas motores.

1.13 Do financiamento para a pesquisa

Não houve financiadores para este projeto, portanto, foi marcado o campo "financiamento próprio" na aba 3 do sistema plataforma Brasil. Nesses casos, o sistema imprime a folha de rosto com o campo "patrocinador do estudo" com a frase "não se aplica". Entretanto, pelas normas CONEP, nesse caso figura a UNILA como patrocinador principal. A pesquisa foi desenvolvida com recursos próprios dos pesquisadores e o número de voluntários participantes foi diminuído por essa razão (dentre outros motivos como a Pandemia de covid-19).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- avaliar a ação do fármaco trazodona sobre os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson.

2.2 Específicos

- determinar os possíveis efeitos terapêuticos do cloridato de trazodona nos sintomas motores da DP, durante 120 dias de tratamento, através da escala MDS-UPDRS, em um paciente com DP.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho experimental

Trata-se de pesquisa experimental quanto à natureza, analítica quanto à abordagem, explicativa quanto ao objetivo, e prospectiva quanto ao decurso temporal, na forma de estudo de caso, na qual foi administrado uma dose diária de 50mg de Cloridrato de Trazodona em forma de 1 comprimido, via oral, durante 30 dias em um paciente. Após esse período, a dose foi elevada para 2 comprimidos de 50mg por dia, sendo um comprimido a cada 12 horas, totalizando 100mg por dia, durante 90 dias, totalizando 120 dias de tratamento.

A escolha do sujeito da pesquisa foi não probabilista, de conveniência.

3.2 Local e período da pesquisa

O estudo foi realizado a partir do segundo semestre do ano de 2021, na Cidade de Foz do Iguaçu-PR.

3.3 Sujeitos da pesquisa

Foram considerados sujeitos voluntários para essa pesquisa, pacientes diagnosticados clinicamente com DP recrutados, de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão abaixo.

3.3.1 Critérios de inclusão

a) paciente entre 55 anos e 85 anos, de ambos os gêneros (masculino/feminino), com DP diagnosticados clinicamente de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Londres, por médicos especialistas no acompanhamento de pacientes com DP (Anexo B);

b) paciente que assinar e concordar voluntariamente com os procedimentos e informações do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

c) ter função cognitiva que permita a compreensão das informações passadas pelo pesquisador durante os testes;

d) não apresentar condições que dificultem ou impossibilitem o movimento dos membros superiores como: cirurgias nos últimos 12 meses; lesões musculotendíneas;

fraturas; uso de órteses ou próteses; outras condições neurológicas ou neurodegenerativas associadas; etc.; e

- e) indivíduos classificados na fase 3 ou 4 da escala de Hoeh e Yahr (Anexo C).

3.3.2 Critérios de exclusão

- a) desistência de participação na pesquisa;
- b) preenchimento incompleto dos instrumentos;
- c) indivíduos com abandono ao tratamento;
- d) pacientes com sintomas de parkinsonismo induzido por intoxicação exógena, causas infecciosas, vasculares, metabólicas, genéticas, outras doenças degenerativas ou por drogas - tais como bloqueadores dos receptores dopaminérgicos, anticolinesterásicos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, reserpina, tetrabenazina, alfametildopa, lítio e fluoxetina;
- e) pacientes que fazem e não desejam interromper o uso de medicamentos inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO);
- f) pacientes que não interrompam o uso de medicamentos inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO) em até 15 dias antes do início da pesquisa. Consideram-se inibidores da MAO, os seguintes medicamentos: Fenelzina; Iproniazida; Isocarboxazida; Harmalina; Nialamida; Pargilina; Selegilina; Toloxatona; Tranilcipromina;
- g) pacientes que necessitem fazer uso do antibiótico linezolida, do medicamento digoxina ou fenitoína durante o experimento;
- h) pacientes diabéticos;
- i) indivíduos com distúrbios cardíacos ou em fase de recuperação de um infarto agudo de miocárdio;
- j) pacientes com relatos de transtornos mentais do espectro esquizofrênico;
- k) pacientes com insuficiência renal ou hepática;
- l) pacientes grávidas ou lactantes; e
- m) pacientes que tenham modificado o tratamento da DP nos últimos 03 meses.

3.4 Estratégia de coleta de dados

O recrutamento da amostra foi feito com a identificação dos voluntários através das redes sociais e formulário “*on-line*” para contato e aproximação da equipe, que em entrevista com paciente e familiares, apresentou o projeto e agendou data e horário para

entrevista.

Na entrevista, com a equipe e médico especialista, após aceitação para participação na pesquisa, foi feito a leitura e o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A); da ficha de anamnese (Apêndice B); do Mini Exame do Estado Mental (Anexo 01); da ficha com os Critérios do Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (Anexo 02) e da A escala de Hoehn e Yahr (Anexo 05).

Após a aplicação dos instrumentos de avaliação prévia, foi selecionado o paciente que cumpria os critérios de inclusão e exclusão.

As informações do paciente como identificação, dados clínicos e resultados formaram um único Instrumento de coleta de dados.

3.5 Caracterização do paciente

Foi selecionado um paciente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, com as principais características abaixo:

- gênero: Masculino
- idade: 66 anos
- presença de Depressão: Sim
- presença de sintomas motores: Sim
- presença de sintomas não motores: Sim

3.6 Esquema de tratamento

Foi administrado uma dose diária de 50mg de Cloridrato de Trazodona em forma de 1 comprimido, via oral, durante 30 dias. Após esse período, a dose foi aumentada para 2 comprimidos de 50mg por dia, sendo um comprimido a cada 12 horas, totalizando 100mg por dia durante 90 dias, totalizando 120 dias de tratamento. Foi realizada uma avaliação basal e após 30, 60, 90 e 120 dias de intervenção.

Considerando a sensibilidade de pacientes idosos, o paciente foi orientado a ingerir o comprimido durante ou logo após as refeições para evitar irritação gástrica.

Nos primeiros 30 dias, ingeriu junto com o desjejum e após isso, junto com desjejum e jantar.

O medicamento foi adquirido em drogaria da região na modalidade genérico,

custeado pelos pesquisadores.

3.7 Avaliação clínica: Instrumentos de coleta de dados

3.7.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é um instrumento de avaliação para o estado cognitivo geral. Esse instrumento foi idealizado em 1975 por Folstein, com objetivo de investigar alterações cognitivas especialmente através do declínio da memória (ALMEIDA, 1998; CREA VIN *et al.*, 2016). Trata-se do instrumento mais amplamente utilizado pela comunidade científica (Anexo 01).

O MEEM tem o formato de questionário com perguntas e respostas cujo valor total varia entre 0 e 30 pontos. As perguntas são agrupadas em sete categorias, sendo elas: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória evocada (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto), (ALMEIDA, 1998).

É importante ressaltar que o MEEM contribui para o diagnóstico de demência em populações com baixa prevalência da doença, mas não deve ser usado de forma isolada para confirmar ou excluir o diagnóstico (CREA VIN *et al.*, 2016).

Adotamos no presente estudo uma pontuação maior que 24 pontos para idosos escolarizados e maior que 19 pontos para idosos não escolarizados como ponto de corte (ALMEIDA, 1998; CREA VIN *et al.*, 2016).

3.7.2 Escala MDS-UPDRS

Conforme já mencionado, atualmente, diversas revisões (BHIDAYASIRI; MARTINEZ-MARTIN, 2017), indicam que o instrumento de avaliação mais indicado para auxiliar no diagnóstico da doença e no acompanhamento da progressão dos sintomas é a escala unificada para mensuração do Parkinson da associação de distúrbios do movimento (MDS-UPDRS), (Anexo 04).

Essa escala é uma nova versão da antiga escala UPDRS patrocinada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (*Movement Disorders Society - MDS*) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (DISEASE, 2003). A MDS selecionou um coordenador principal um grupo técnico visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios

do Movimento que manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambiguidades identificadas na análise crítica.

Os resultados dessa escala são expressos em escores sendo que, quanto maior o escore, maior o grau de comprometimento do paciente.

Essa escala é dividida em quatro partes: **Parte I** (aspectos não motores da vida diária), **Parte II** (aspectos motores da vida diária), **Parte III** (avaliação motora) e **Parte IV** (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador através de toda a informação pertinente obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisto pelo avaliador, para garantir que todas as perguntas são respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambiguidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Deve ser salientado que as versões oficiais das Partes 1A, 1B e 2 da MDS-UPDRS não têm avaliações *on* e *off* separadas. A Parte III tem instruções para o avaliador fornecer ou demonstrar ao paciente e é preenchida pelo avaliador. A Parte IV tem instruções para o avaliador e também instruções para serem lidas ao paciente. Esta parte integra a informação obtida do paciente com as observações e julgamentos clínicos do avaliador, sendo preenchida pelo avaliador (DISEASE, 2003).

Em todas as avaliações, o instrumento foi aplicado sempre nos mesmos horários do dia (por volta de 09h e 10h da manhã), que coincide com o que o paciente relata como sendo os períodos “*OFF*” da sua medicação. Esse período é caracterizado como o período de tempo em que o paciente apresenta sintomas, mesmo realizando tratamento. Os períodos “*OFF*” foram definidos por declaração do próprio paciente. Esse fenômeno ocorre entre as doses de medicação levodopa, devido entre outros fatores, à variabilidade nos níveis plasmáticos desse medicamento (CHOU *et al.*, 2018).

3.7.3 Escala de Hoeh e Yahr

A escala de Hoehn e Yahr (HY) é um instrumento cujo propósito é de avaliar clinicamente o grau de severidade da DP a partir de exames clínicos pré-definidos. A escala abrange os sintomas motores de uma forma global permitindo classificar o indivíduo acometido pela doença quanto ao nível de incapacidade (GOULART; XAVIER, 2005). A

escala de HY não é apta para avaliação pormenorizada das manifestações motoras e nem um acompanhamento mais detalhado da progressão da doença, entretanto, é utilizada para classificar o acometimento geral da doença em níveis escalares (GOETZ *et al.*, 2004; MELLO; BOTELHO, 2010).

Assim, essa escala tem uma proposta de rápida aplicação. Ela é subdividida em 5 itens e a classificação de comprometimento vai de leve a moderado (de 1 a 3) ou grave (de 4 a 5). No presente estudo será adotada a escala modificada de Hoehn e Yahr segundo as recomendações da *Movement Disorder Society* (MDS) para avaliação do grau de severidade da doença de Parkinson. Assim como a escala MDS-UPDRS, essa escala também possui sua validação (MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 2018).

No presente estudo adotamos essa escala para avaliar o estágio da DP.

São estágios da doença de Parkinson, segundo a escala modificada de Hohen e Yahr:

- estágio 0: nenhum sinal da doença
- estágio 1: doença unilateral
- estágio 1,5: envolvimento unilateral e axial
- estágio 2: doença bilateral sem deficit de equilíbrio
- estágio 2,5: doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
- estágio 3: doença bilateral leve e moderada, alguma instabilidade postural, capacidade para viver independentemente
- estágio 4: incapacidade grave, ainda capaz de caminha ou permanecer de pé sem ajuda
- estágio 5: confinado à cama ou de cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

3.7.4 Escala de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D).

A Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton, foi criada em 1960 por Max Hamilton com o propósito de mensurar o grau de sintomas depressivos (HAMILTON, 1960).

Desde então, tem sido uma das escalas mais utilizadas mundialmente e, provavelmente, a mais importante, considerando o número de outras escalas que nada mais são do que modificações desta (TIER *et al.*, 2007).

Embora haja críticas a respeito desta escala (BAGBY *et al.*, 2004), por décadas ela tem prevalecido na prática clínica e no uso para investigações científicas, sendo que

diversos estudos têm avaliado sua confiabilidade e validade de maneira positiva (MILLER *et al.*, 1985), inclusive, ainda é considerada o padrão ouro para avaliação desses sintomas (WORBOYS, 2013).

3.8 Análise de dados

O estudo clínico contou com uma avaliação basal (T0), antes do início da intervenção com a trazodona. As ferramentas foram reaplicadas após 30 (T1), 60 (T2), 90 (T3) e 120 (T4) dias do início da intervenção.

Devido ao número amostral de pacientes se resumir a uma pessoa, não foi possível realizar testes estatísticos, entretanto, os resultados foram apresentados em gráficos representativos para cada instrumento, com os valores absolutos obtidos em cada tempo de avaliação. Para todas as análises foi utilizado o software *GraphPad Prism* versão 8.0.0 para *Windows*, *GraphPad Software*, San Diego, Califórnia, EUA, <www.graphpad.com>.

Foi inserida uma linha de tendência linear, utilizando o método de Regressão por Mínimos Quadrados, baseada na fórmula: $y = mx + k$, em que y é o valor previsto de um atributo, m é a matiz da linha, x é um ponto no tempo, e k é a interceptação de y .

O valor da tendência calculou o valor aproximado dos atributos monitorados durante um determinado período de previsão (30, 60, 90 e 120 dias). Essa saída criou um valor x com base no período de previsão e na hora atual e utiliza a função calculada para gerar o valor aproximado do atributo monitorado (y).

A linha de tendência foi inserida utilizando o mesmo *software* (*GraphPad Prism*).

3.9 Aspectos éticos

Quanto aos aspectos éticos da pesquisa, foi respeitada a autonomia e decisão dos indivíduos de modo a garantir o anonimato de todos os que foram voluntários e do participante. Para isso, foi utilizada a primeira letra do nome, seguido da primeira e a segunda letra do sobrenome (tanto do nome pessoal, como do materno), formando uma sigla como a do exemplo: G.S.I.- para Gilvan Silva, bem como identificação por meio de números cardinais nos formulários.

Reitera-se que o medicamento utilizado na intervenção está no mercado há mais de 40 anos, tendo passado por todas as fases de estudos pré-clínicos *in vitro*, em animais, bem como os testes clínicos de fase 01 até fase 03, contando ainda com estudos de fase

04 já com algumas décadas de acompanhamento (FDA). O referido medicamento também possui aprovação pelos Órgãos regulatórios do Brasil, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), (ANVISA) para uso e comercialização em humanos.

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil à época, sob aprovação do Comitê de Ética de pesquisa em Humanos do Centro Universitário Uniamérica, conforme o Parecer: 4.138.064, do processo 30352820.2.0000.9607 na Plataforma Brasil. Também obteve o registro UTN: U1111-1250-0246.

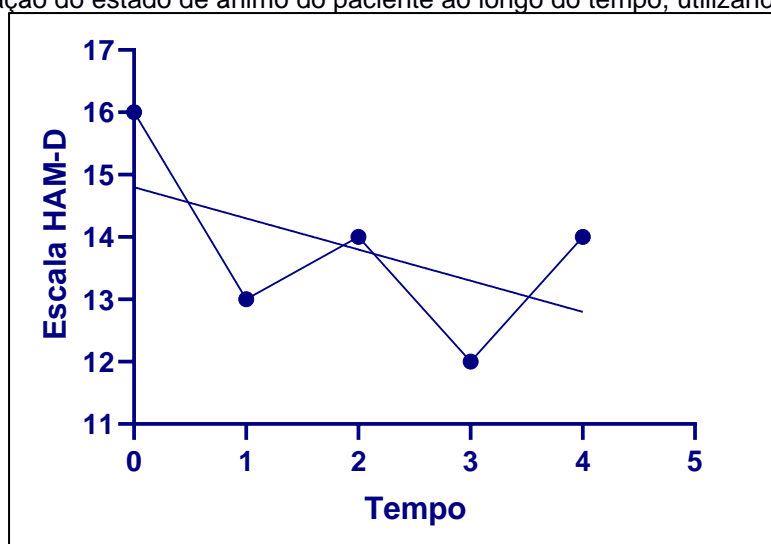
4 RESULTADOS

O conjunto de dados obtidos nesse estudo de caso demonstrou que o paciente obteve melhoras em todos os aspectos analisados, sendo que em alguns houve melhora mais acentuada do que em outros, com presença de oscilação ou não. Todos os dados serão descritos a seguir, sendo divididos em tópicos para fins de melhor análise e entendimento.

Iniciaremos então pela avaliação da ferramenta HAM-D, que demonstrou que houve uma leve melhora em seu humor. Inicialmente havia sido avaliado em 16 pontos e ao final obteve 14 pontos. Entretanto, a melhora não foi linear, houve oscilação no decorrer das avaliações, o que consideramos um padrão normal de queda de *score*, conforme demonstra a linha de tendência (gráfico 1).

O resultado é condizente com a observação subjetiva feita pelos pesquisadores ao longo das avaliações onde o paciente demonstrou uma evolução do humor, da comunicação com a equipe e da sua expectativa quanto à evolução de sua doença.

Gráfico 1. Avaliação do estado de ânimo do paciente ao longo do tempo, utilizando a escala HAM-D



Fonte: dos autores, 2022.

Os próximos gráficos abaixo apresentam os resultados aferidos pela escala MDS-UPRS, conforme já explanado, a ferramenta clínica mais apropriada para avaliação dos aspectos da Doença de Parkinson.

Inicialmente, vamos apresentar os resultados da Parte I, que, conforme já dito, trata-se de um questionário que foi preenchido pelo paciente.

Foi observada uma melhora exponencial dos aspectos não motores das experiências

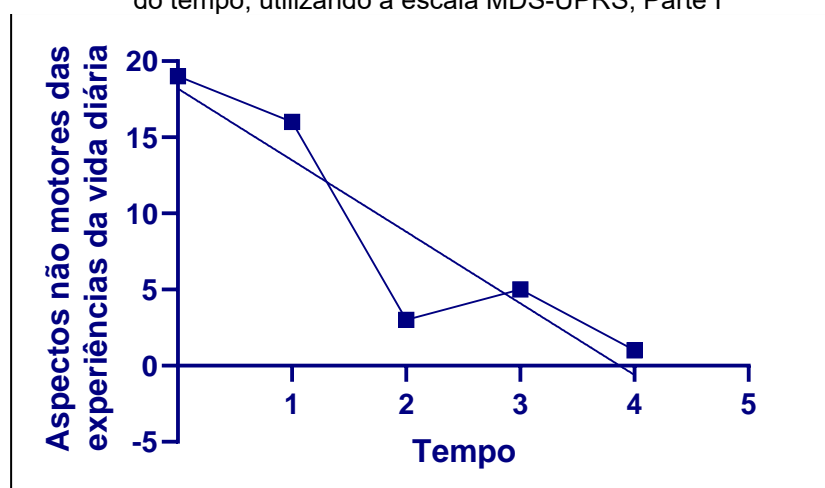
da vida diária, de acordo com essa ferramenta (MDS-UPRS, Parte I), conforme se observa no gráfico 2.

Os critérios avaliados por essa ferramenta são muito semelhantes aos da escala HAM-D apresentada acima, porém, enquanto a escala HAM-D tem aplicação universal (para avaliação de sintomas do humor e depressão), a escala MDS-UPRS, Parte I foi desenvolvida para avaliar esses aspectos da saúde mental nos casos específicos da Doença de Parkinson, considerando todas as suas peculiaridades.

De todos os aspectos analisados na pesquisa, aqueles em que houve uma melhora mais significativa, ou seja, uma maior queda no *score*, foram os avaliados nesta seção da escala MDS-UPRS, Parte I. Inicialmente, ou seja, antes da intervenção, essa escala havia resultado em um *score* de 19 pontos, regrediu gradativamente durante a intervenção, até atingir o valor mínimo de 1 ponto no último mês de avaliação, formando uma linha de tendência decrescente (Gráfico 2).

Assim como os resultados apresentados anteriormente na escala HAM-D, os resultados apresentados nessa avaliação também estão de acordo com o depoimento pessoal do paciente e a avaliação pessoal subjetiva dos pesquisadores durante os encontros através de conversas informais.

Gráfico 2. Resultados das avaliações dos aspectos não motores das experiências da vida diária ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte I



Fonte: dos autores, 2022.

Dentre os itens avaliados nessa Parte I, aqueles em que notamos uma maior variação foram: humor depressivo (que foi avaliado em 4 antes da intervenção e no primeiro mês de intervenção, depois chegou a 1 no último mês); aspectos da desregulação dopaminérgica (avaliado em 4 antes da intervenção e chegando a zero no último mês, as

compulsões se resumiam a TV e refeições durante a madrugada) e fadiga (avaliado em 2 antes da intervenção e zero no último mês).

Já a Parte II da escala MDS-UPRS afere os aspectos motores da vida diária. As avaliações mediante essa escala demonstraram que ao longo da coleta de dados houve melhora clínica desses sintomas. Esses são os sintomas mais específicos da Doença de Parkinson.

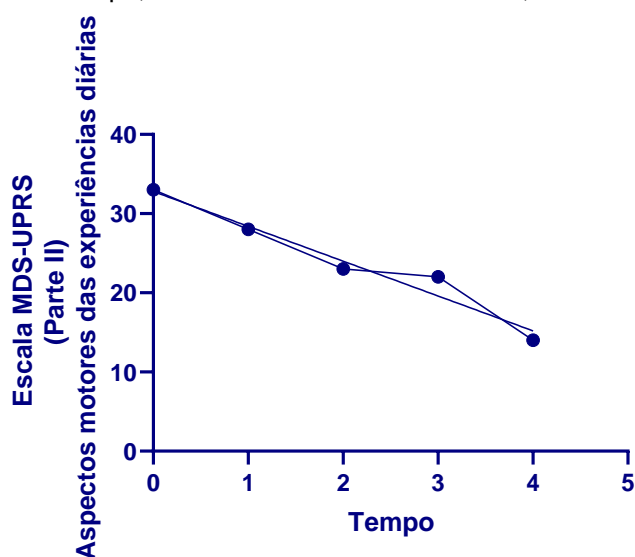
Vale lembrar novamente que os dados aferidos nessa parte ainda estão incluídos naquilo que são relatos do paciente e não apenas avaliação objetiva dos pesquisadores.

Os resultados nessa parte do instrumento demonstraram uma melhora geral do quadro clínico, dos itens avaliados.

Os dados novamente são condizentes com os relatos informais do paciente em conversas com os pesquisadores, tais como: antes não conseguia se barbear sozinho, passou a fazê-lo; antes tinha dificuldades para manusear o controle remoto da TV, passou a ter menos dificuldades; antes não conseguia cortar a carne com faca para comer, depois passou a conseguir e parou de “arrastar as pernas”, em suas palavras (marcha e equilíbrio).

O resultado final das avaliações da Parte II, estão representados visualmente no gráfico abaixo, novamente a linha de tendência também apresenta padrão decrescente dos resultados (Gráfico 3).

Gráfico 3. Resultados das avaliações dos aspectos motores das experiências da vida diária ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte II



Fonte: dos autores, 2022.

Dentre os itens avaliados nessa Parte II, aqueles em que notamos uma maior

variação foram: tarefas para comer (3 antes da intervenção e 1 no último mês); vestir (4 antes da intervenção e 1 no último mês); higiene (4 antes da intervenção e zero no último mês); tremor (4 antes da intervenção e 2 no último mês); bloqueios de marcha (2 antes da intervenção, andava se apoiando nas paredes e 1 no último mês).

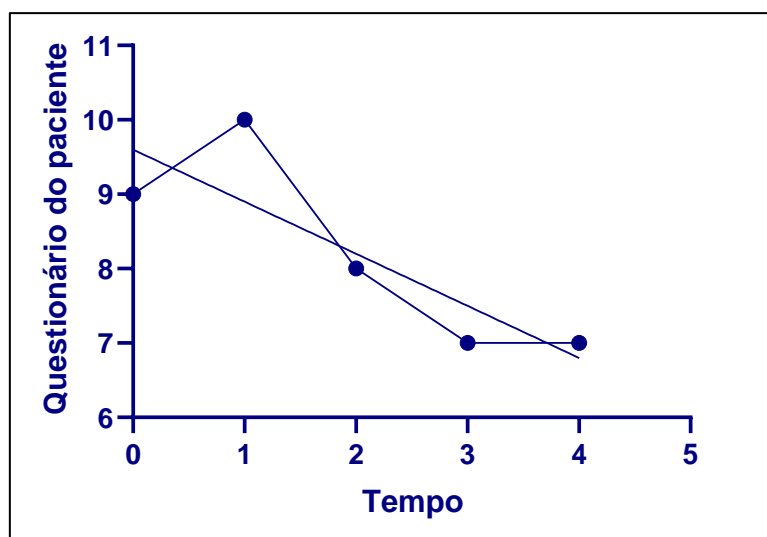
Os próximos resultados demonstrados são os aferidos através do questionário do paciente.

Esse questionário é uma ferramenta mais ampla do que as anteriormente demonstradas. Isso porque, enquanto Parte I da escala MDS-UPRS analisa apenas aspectos **não motores** das experiências da vida diária, e a Parte II da escala MDS-UPRS analisa os aspectos **motores** das experiências da vida diária, o questionário do paciente é composto da soma da Parte I com a Parte II.

Assim o *score* formado pelo questionário do paciente leva em consideração a soma dos aspectos motores e não motores, **relatados pelo paciente**.

Nesse aspecto também foi observada um padrão que indica leve melhora e está representada visualmente no gráfico abaixo, com linha de tendência decrescente (Gráfico 4).

Gráfico 4. Resultados do instrumento de questionário do paciente ao longo do tempo, contido na escala MDS-UPRS



Fonte: dos autores, 2022.

Já a Parte III da escala MDS-UPRS, como já dito, embora contenha algumas instruções que são lidas para o paciente, foi preenchida pelos pesquisadores. Assim, considera-se como uma avaliação clínica dos pesquisadores, de forma objetiva, e não mais relatos do paciente.

Assim, essa parte foi desenvolvida com o objetivo de avaliar os sintomas motores mais específicos e característicos da Doença de Parkinson.

Também é possível discriminar nessa parte, se a avaliação se deu no período *on* ou *off* do paciente. No caso da pesquisa como já dito, se deu no período *off*. Esse período foi definido no horário entre 09h e 10h da manhã, conforme relato pessoal do paciente e corroborado com observações da equipe de pesquisa.

Cabe ressaltar que, embora a tomada da medicação de intervenção tenha se dado algumas horas antes das avaliações (junto com o jejum matinal do paciente), a pesquisa não teve como objetivo avaliar a manifestação dos efeitos agudos da droga no paciente, mas sim, se o uso da medicação poderia trazer mudanças ao longo do tempo, na condição do indivíduo.

Significa dizer que não foram os efeitos agudos relacionados a níveis plasmáticos, biodisponibilidade e ou meia vida da droga enquanto ela fazia efeito, que se pretendeu aferir, mas sim, o impacto das mudanças estruturais e fisiológicas ao longo do tempo que poderiam ser consequência do seu uso.

O que se pôde observar ao final da coleta de dados é que houve melhora do quadro geral de sintomas motores mediante avaliação dos pesquisadores.

Vale dizer que nessa Parte III, o grau de melhora dos sintomas motores é mais significativo que os anteriores (com base nos relatos do paciente), totalizando uma diminuição geral do *score* em quase 1/3 do valor inicial ao longo da pesquisa.

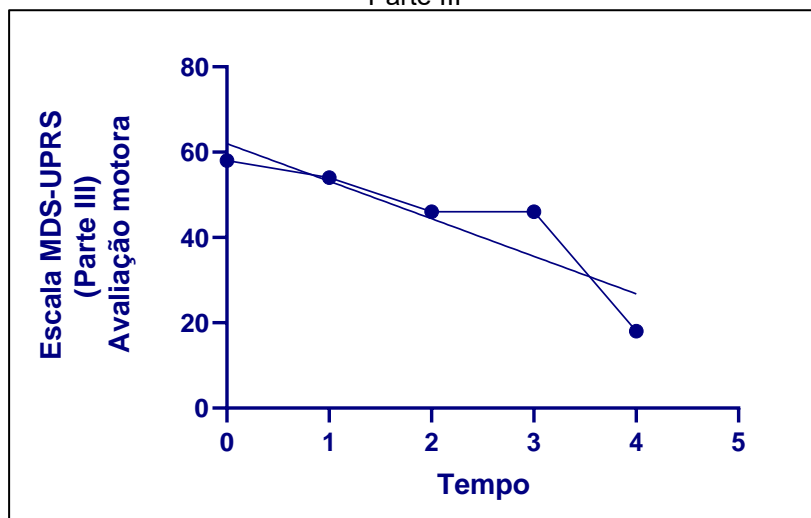
Esses resultados estão em consonância com os relatos do paciente em relação a algumas atividades motoras do dia a dia, conforme já explanado anteriormente e também com as observações da equipe.

Esses resultados foram expressos visualmente em forma de gráfico 5.

Dentre os itens avaliados nessa Parte III, aqueles em que notamos uma maior variação foram: movimento das mãos (4 antes da intervenção e 1 no último mês) e bater dos dedos da mão (4 antes da intervenção e 1 no último mês).

O último aspecto a ser analisado é o que diz respeito às complicações motoras da Doença de Parkinson, que são em resumo: **discinesias** (movimentos involuntários imprevisíveis); **distonias** (postura contorcida, frequentemente com um componente de torção e habitualmente descritos como: “espasmos”, “cãimbras” e “postura”) e **flutuações motoras** (resposta variável à medicação, habitualmente descritos como: “desgaste”, “perda de efeito”, “*on / off*”, “efeito irregular da medicação”).

Gráfico 5. Resultados das avaliações clínicas motoras ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRS, Parte III



Fonte: dos autores, 2022.

Essa parte (Parte IV) da avaliação pode ser considerada como mista, pois considera a avaliação clínica do pesquisador, bem como relato individual do paciente e cuidador (parente mais próximo).

Dessa forma, ao contrário da Parte III, aqui, há um grau maior de subjetividade na aferição dos resultados, assim como na Parte I da escala MDS-UPRS.

Os resultados obtidos nessa Parte IV, demonstram que houve leve melhora os itens avaliados.

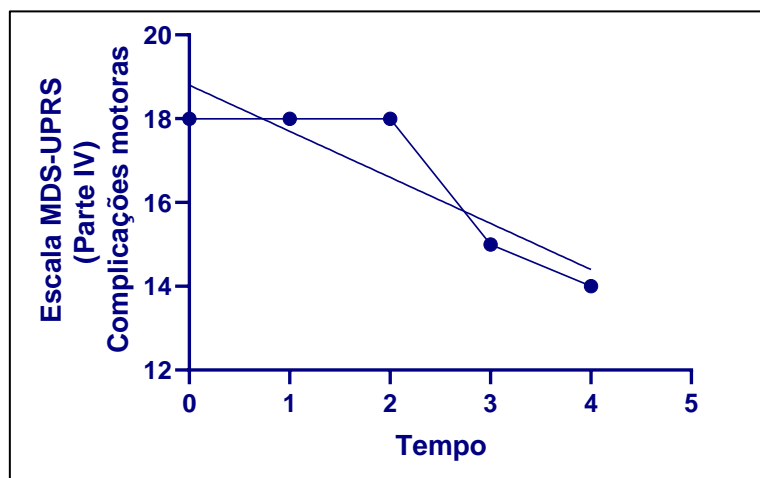
Essa melhora é compatível com os resultados anteriores, uma vez que, segundo os instrumentos de avaliação aplicados, houve melhora dos sintomas motores, logo, era esperado que houvesse melhora também das complicações motoras relacionadas a esses sintomas, pois há correlação entre elas (complicações são decorrentes de sintomas).

Entretanto, o grau de melhora dos sintomas motores foi mais exponencial do que as observadas aqui nas complicações motoras.

Nossa hipótese é de que esses resultados não são incompatíveis entre si, já que as complicações motoras, como o nome já diz, são situações de maior complexidade e maior cronicidade, portanto, com maior resistência a tratamentos.

Abaixo, há uma representação gráfica (Gráfico 6).

Gráfico 6. Resultados das avaliações das complicações motoras ao longo do tempo, utilizando a escala MDS-UPRF, Parte IV



Fonte: dos autores, 2022.

5 DISCUSSÃO

5.1 Reposicionamento de fármacos

Embora a indústria farmacêutica não tenha exaurido a busca de todas as substâncias possíveis de serem convertidas em medicamentos, a inviabilidade financeira da maioria delas impede que sejam sequer objeto de estudo.

Somados aos altos custos, o ritmo lento de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos, tem impulsionado a indústria farmacêutica nas últimas décadas a investir em pesquisas de “reaproveitamento de medicamentos antigos”, que ficou conhecida como “reposicionamento de fármacos”. Essa é uma estratégia para identificar novos usos para medicamentos aprovados ou experimentais que estão fora o escopo da indicação médica original (ASHBURN; THOR, 2004).

O reposicionamento de fármaco se difere do chamado uso “*off label*”. O primeiro, como já dito, se fundamenta em pesquisas científicas voltadas a aferir sua eficácia e segurança para novas indicações (tratar outras doenças) que serão homologadas pelos órgãos reguladores (como ANVISA e FDA). O segundo conceito, a prática *off label*, se fundamenta na prescrição de um medicamento para tratar outra doença que não esteja na indicação oficial dos órgãos reguladores.

Histórias de sucesso de reposicionamento de fármacos incluem: a Duloxetina, que foi originalmente desenvolvida para depressão e agora está no FDA dos EUA como uma terapia de primeira classe para incontinência urinária de esforço; a Dapoxetina, que foi descartada como uma continuação da Fluoxetina (Prozac) e agora já passou por testes clínicos de Fase III como a primeira terapia para ejaculação precoce; a Talidomida, que teve um começo trágico como um sedativo de venda livre para enjôos matinais na Alemanha e na Inglaterra e agora está sendo usada para tratar a hanseníase (lepra) e mieloma múltiplo; o Minoxidil desenvolvido para hipertensão e agora utilizado como estimulante de crescimento capilar; Zidovudina, desenvolvida originalmente para câncer e que foi a primeira droga aprovada pelo FDA como anti-HIV; Sibutramina desenvolvida para depressão e agora utilizada para obesidade nos USA; entre diversas outras (ASHBURN; THOR, 2004; PUSHPAKOM *et al.*, 2019).

Todavia, o recente caso de uso *off label* da hidroxicloroquina durante a Pandemia de COVID-19, criou uma confusão no meio médico e científico entre os conceitos de reposicionamento de fármacos e uso *off label*. Além disso, gerou em uma parte dessa comunidade, uma enorme rejeição por pesquisas nessa área (PILLER, 2021).

É preciso então esclarecer que não se pode confundir a má prática científica com toda uma estratégia histórica de pesquisas sérias, a maioria bem-sucedidas, nem tão pouco generalizar uma exceção como regra.

Esclarecimentos iniciais feitos, prosseguimos na discussão sobre os resultados que foram apresentados na pesquisa.

5.2 Efeitos sobre humor

Como efeitos sobre o humor, definimos aqueles analisados através dos instrumentos de escala HAM-D e Parte I da MDS-UPRS.

Sendo a trazodona uma droga com uso aprovado para tratamento da depressão, era esperado que o paciente da pesquisa apresentasse certo grau de melhoria dos sintomas do humor, especialmente devido sua avaliação inicial ter demonstrado resultados compatíveis com os parâmetros definidos para caracterização de quadro depressivo.

Possivelmente, o duplo mecanismo de ação principal da trazodona, que age como antagonista nos receptores 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c} (SAVICA; BENARROCH, 2014), possa ter efeito “mais eficaz” em paciente portadores da Doença de Parkinson. Isso porque, estudos recentes têm demonstrado que possivelmente os receptores 5-HT_{2a} na DP, encontram-se “superexpressos” devido ao mecanismo de compensação pela diminuição plasmática de 5-HT.

Esses receptores têm função inibitória na secreção de dopamina. No geral, essa neurotransmissão serotoninérgica disfuncional pode, de fato, estar ligada à alta prevalência de sintomas depressivos em pacientes parkinsonianos (MIGUELEZ *et al.*, 2014).

Além disso, a trazodona possui fraco efeito antagonista no transportador da serotonina dependente de sódio (SERT), as chamadas bombas de recaptação de serotonina, localizadas nas membranas de neurônios pré-sinápticos e por seu efeito fraco, não gera o processo adaptativo chamado “*downregulation*”.

Apenas em doses superiores a 150mg a trazodona também mostra alta atividade na inibição de SERT. (KHOUZAM, 2017; STAHL, 2009a; UCN e INSMEUA, [s. d.]).

Quanto a ativação dos receptores 5-HT_{2a} as consequências conhecidas são a produção de três sinais bioquímicos distintos: IP 3 (inositol trifosfato); AA (ácido araquidônico) e 2-araquidonoilglicerol, importantes para o aumento dos níveis de íons cálcio (Ca⁺), mediante a mobilização desses íons a partir das organelas celulares onde ficam armazenados (URBAN *et al.*, 2006).

Já quanto aos receptores 5-HT_{2c} são encontrados em sua maioria na substância negra do tronco encefálico, local onde também se dá a maior parte da neurodegeneração do Parkinson, por isso, sua expressão encontra-se diminuída.

Fato de especial importância é que estudos em modelos animais (ratos e frangos) tem demonstrado que os receptores do tipo 5-HT_{2c/a} do sistema serotoninérgico também agem como fator de regulação inibitória de dopamina (DA), mediante os mecanismos sinalização em cascata da proteína G. (EGERTON *et al.*, 2008; FLETCHER *et al.*, 2017; ZENDEHDEL *et al.*, 2014).

Esse conjunto largo de evidências combinados com os avanços de estudos em humanos faz concluir que a atividade dos receptores 5-HT_{2a/c} tenham o mesmo papel em humanos, ou seja, aumento dos níveis séricos de serotonina e dopamina (ISHII *et al.*, 2017).

Em resumo, a trazodona é um antatônista/inibidor do receptor da recaptção de serotonina-2, através do bloqueio dos receptores 5-hidroxitriptamina_{2a} (5-HT_{2a}) · Esta redução é acompanhada por um aumento na libertação de (5-HT). Doses mais elevadas de trazodona inibem o transporte de 5-HT e esta inibição da captação resulta num aumento maior nos níveis de 5-HT. É considerado que este mecanismo duplo pode ser responsável pelas propriedades antidepressivas da trazodona. Além disso, a interação entre os sistemas GABAérgicos e serotoninérgicos pode explicar suas propriedades sedativas, ansiolíticas. A trazodona é, portanto, um composto psicoativo com propriedades sedativas e antidepressivas. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior e é extensamente metabolizada após administração por via oral. É normalmente utilizada com a finalidade de aliviar sintomas de depressão, tais como sentimentos de tristeza, inutilidade, ou culpa; perda de interesse em atividades 2 diárias; mudanças no apetite; cansaço; pensamentos de morte ou suicídio; e insônia (SHIN; SAADABADI, 2022; STAHL, 2009b; FDA, [s. d.]).

Obviamente é preciso registrar que não se pode descartar também que os resultados de melhora de humor podem estar relacionados ao vínculo emocional criado com a equipe e expectativa gerada em relação ao tratamento, ou seja, efeito placebo. Contudo, essa hipótese parece menos provável dado que a trazodona tem mecanismos de ação específicos para tratamento de distúrbios do humor como já apresentado e vem sendo utilizado a décadas para esse fim em diversos países.

Por fim, como já explicado, a pesquisa não teve como objetivo avaliar os efeitos agudos (psicoativos) da medicação.

5.3 Efeitos sobre sono

Tem sido prevalente a ocorrência de insônia nos pacientes de DP, especialmente, mas não exclusivamente, naqueles em fases mais avançadas da doença (BHIDAYASIRI; MARTINEZ-MARTIN, 2017; CHUNG *et al.*, 2013).

Por outro lado, diversos estudos têm demonstrado que a trazodona é eficaz para o tratamento da insônia. Embora não haja indicação dessa droga para esse fim, ela é comumente utilizada de forma *off label* com esse objetivo (JAFFER *et al.*, 2017).

Alguns medicamentos para dormir podem afetar negativamente a apneia obstrutiva do sono e o despertar do sono. Já no caso da trazodona, estudos sugerem que há um impacto positivo no despertar do sono (ECKERT *et al.*, 2014).

Além disso, evidências sugerem que a trazodona pode melhorar o sono de ondas lentas (LA *et al.*, 2019), o que em tese, ajudaria a prevenir o declínio mental relacionado à idade, como a memória em adultos mais velhos, especialmente em doenças neurodegenerativas (LUCEY *et al.*, 2019).

Assim, na Doença de Parkinson, em alguns casos, o simples manejo e tratamento eficaz da insônia, pode resultar em melhoria tanto dos sintomas não motores, quanto dos sintomas motores do paciente (CHUNG *et al.*, 2013).

No início do estudo, nosso paciente relatou problemas de insônia e no decorrer da pesquisa, relatou melhora desse parâmetro.

Sendo a qualidade do sono fundamental para o bem-estar físico e mental de um indivíduo, é de se inferir, portanto, que os resultados expressos nesse estudo podem ter auferido benefício do tratamento indireto da insônia provido pela trazodona.

Possivelmente, não seja possível isolar uma causa e efeito específico (mecanismo de ação vs. resultado), sendo o resultado uma expressão da interação complexa de diversos fatores, inclusive um possível efeito placebo.

Entretanto, quando há estudos anteriores *in vitro* e *in vivo*, como no caso da presente pesquisa, é viável concluir que a maior parte dos efeitos verificados no paciente sejam consequência dos mesmos mecanismos observados anteriormente.

5.4 Efeitos motores

Os efeitos motores aqui foram analisados tanto sob a ótica dos relatos do paciente (Parte II) quanto exame clínico dos pesquisadores (Parte III da escala MDS-UPRS).

Uma das características centrais da DP é a progressão dos sintomas motores ao longo do tempo (SHAHED; JANKOVIC, 2007). A degeneração seletiva de neurônios bem como a falta de dopamina nos núcleos da base do cérebro são os principais fatores associados a essa evolução dos sintomas como já explicado anteriormente (BETARBET *et al.*, 2006).

Entretanto, os resultados desse estudo mostraram melhoras dos sintomas clínicos.

Na presença de efeito placebo interferindo nos resultados de uma pesquisa clínica, é de se esperar que os relatos do paciente sejam superiores aos resultados realmente aferidos exames objetivos aplicados. Ou seja, que o paciente relate uma melhora superior àquela observada em instrumentos de avaliação clínica objetiva. Isso devido ao aspecto eminentemente psicológico gerador do efeito placebo, que embora possa se expressar em real manifestação fisiológica, é composto predominantemente por efeitos psicológicos (HARVARD, 2017).

Todavia, no presente estudo, os resultados motores avaliados através de exames clínicos objetivos aplicados pelos pesquisadores (Parte III da escala MDS-UPRS) demonstraram uma melhora superior àqueles observados nos relatos do paciente (Parte II).

Esse é um indicativo muito importante que nos leva a concluir que os resultados em geral obtidos nessa pesquisa são manifestações da intervenção medicamentosa feita pelos pesquisadores e não apenas efeito placebo, embora esse último não possa ser totalmente descartado por esse desenho experimental.

Por outro lado, a riqueza de detalhes no relato do paciente em relação à evolução em suas atividades motoras diárias, como melhora no manuseio de talheres, conseguindo cortar a carne, melhora no manuseio de outros objetos como barbeador, controle remoto, etc., torna robusto o seu relato, impondo credibilidade.

Do ponto de vista clínico não resta dúvidas que a intervenção resultou em melhoras, seja por efeito placebo, seja pela medicação, seja de ambos. Tal resultado não seria possível caso o paciente houvesse apenas continuado seu tratamento anterior, já que durante 8 anos teve piora progressiva dos sintomas.

O fato de não haver pesquisas anteriores voltadas a avaliar especificamente os efeitos da trazodona nos aspectos motores são um limitador importante para essa pesquisa e precisa ser considerado.

Diversas pesquisas têm explorado outros tratamentos coadjuvantes e ou complementares para os efeitos motores da Doença de Parkinson. Grande parte dessas

abordagens ainda não possuem estudos com nível de evidência elevado, entretanto, uma vez que os estudos até então disponíveis apresentaram resultados positivos, são consideradas terapias promissoras. São exemplos: a acupuntura (HUANG *et al.*, 2020); a quiropraxia (CHU; CHEN; CHIANG, 2022); o yoga (BAN *et al.*, 2021); a massoterapia (RESNICK, MA, ATC, LMT, 2016) e o *biofeedback* (BATTEL; CALVO; WALSH, 2021).

Ademais, estudos pré-clínicos tem relacionado diversas substâncias como potencialmente capazes de causar um efeito neuroprotetor na DP (DOUNA, 2012). Por efeito neuroprotetor entenda-se: diminuição da velocidade na perda de neurônios.

Pacientes com diagnóstico mais recente de DP seriam mais beneficiados por esse efeito neuroprotetor, já que, a perda de neurônios estaria na fase inicial. Entretanto, esse mecanismo também pode beneficiar pacientes em estados mais avançados, causando diminuição da taxa de progressão da doença (DOUNA, 2012).

Somando os demais efeitos antidepressivos da trazodona a um possível efeito placebo, consideramos ser possível a diminuição dos sintomas em um paciente em fase intermediária da doença, como no caso dessa pesquisa.

Durante anos, o efeito placebo foi considerado um sinal de fracasso, recentemente, no entanto, há o entendimento de que reagir a um placebo não é prova de que um determinado tratamento não funciona, mas sim que outro mecanismo não farmacológico pode estar presente (HARVARD, 2017).

Como os placebos funcionam ainda não é bem compreendido, mas envolve uma reação neurobiológica complexa que inclui tudo, desde aumentos nos neurotransmissores do bem-estar, como endorfinas e dopamina, até maior atividade em certas regiões do cérebro ligadas ao humor, reações emocionais e autoconsciência. Tudo isso pode ter benefício terapêutico (HARVARD, 2017).

Por tudo isso, consideramos que o presente estudo apresentou resultados que devem ser considerados promissores no que diz respeito aos sintomas motores da DP.

5.5 Considerações finais da discussão

Conforme já foi exaustivamente mencionado, a DP é uma doença incurável e cujos tratamentos não são eficientes ao longo da evolução da doença.

Por isso, as avaliações clínicas demonstram um aumento dos sintomas ao longo do tempo, com uma taxa de progressão diferente para cada paciente.

A única exceção se dá no chamado “período de lua de mel” da doença, que ocorre

nos primeiros anos do tratamento farmacológico dos sintomas motores. Nesse período há uma boa resposta à medicação para os sintomas motores, porém, ocorre um aumento dos sintomas não motores (ERRO *et al.*, 2016).

As principais hipóteses que se propõe a explicar esse fenômeno são: 1) os medicamentos utilizados para os sintomas motores não tem efeitos sobre os sintomas não motores ou; 2) os medicamentos utilizados para tratar os sintomas motores atingem seu “teto” de eficiência para os sintomas não motores antes do que para os sintomas motores (ERRO *et al.*, 2016).

O paciente da pesquisa já convivia e tratava a DP há 8 anos. Sendo assim, não é possível incluir a possibilidade de efeito “lua de mel”.

Somado a isso, se observou ao longo do tempo uma queda em todos os *scores* de avaliação da escala MDS-UPRS, o que não é compatível com o padrão “lua de mel”, onde se observa melhora dos sintomas motores e piora dos sintomas não motores.

Portanto, na melhor das hipóteses, o esperado para um paciente com 8 anos de tratamento é que os *scores* das avaliações apresentassem resultados crescentes, porém, bastante próximos, sem variação significativa. Ou seja, uma evolução lenta.

Esse resultado (evolução lenta) era a expectativa dos pesquisadores se os efeitos da droga fossem confirmados. Todavia, os resultados que se apresentaram foram surpreendentes, houve reduções drásticas para o curto período de tempo em que se desenvolveu a pesquisa.

Nesse caso, considerando que os instrumentos foram corretamente aplicados, restam apenas duas hipóteses a serem consideradas: 1) houve forte manifestação de efeito placebo ou; 2) houve confirmação dos efeitos da droga com ou sem efeito placebo atuando com sinergia nos resultados.

Em síntese, é possível inferir que esses efeitos da trazodona somados justificam a melhora na sintomatologia motora dos sintomas na DP observada nesse estudo.

Além disso, é preciso considerar que a trazodona pode agir também como uma espécie de freio quanto à progressão dos sintomas motores na DP, especialmente em pacientes recém-diagnosticados, uma vez que diminui o efeito UPR, o que poderá ser abordado em outros estudos.

Por fim, vale relatar que esses mecanismos de ação também beneficiam paciente com depressão associada à DP, devido à ação de supressão em SERT, como bem tem demonstrado inúmeros estudos clínicos ao longo dos anos sobre essa droga no tratamento de depressão e que precisam ser explorados em estudos futuros na Doença de Parkinson.

(CIPRIANI *et al.*, 2018).

5.6 Fatores limitantes da pesquisa

Como fatores limitantes da pesquisa, citamos como principal a falta de interesse de patrocínio. Tal fato provavelmente se deu em razão da trazodona e ser uma substância cuja patente data de décadas, com baixo valor de mercado e conseqüentemente uma margem de lucro bastante reduzida quando comparada com novas substâncias, especialmente para doenças “sem cura” cujos pacientes podem estar dispostos a pagar qualquer custo por um tratamento que seja apresentado como mais eficiente.

O segundo fator limitante foi a Pandemia de COVID-19 que, além de atrasar o início da pesquisa, acabou por inviabilizar uma pesquisa mais ampla, com maior número de sujeitos (pacientes) e maior decurso temporal, conforme havia sido planejado inicialmente. Esse modelo poderia ter provido um resultado de maior grau de evidência em relação à hipótese pesquisada.

Por fim, a duração do tempo da pesquisa, que se maior, poderia ter demonstrado ou excluído a possibilidade de efeito placebo, além de avaliar um possível retardo/freio na progressão da doença.

6 CONCLUSÃO

Atualmente não há cura para a DP e os tratamentos atuais são ineficazes em longo prazo, portanto, mesmo mínimos incrementos na qualidade de vida ou sintomatologia desses pacientes através de novas abordagens terapêuticas, devem ser considerados promissores.

O conjunto de dados obtidos nesse trabalho demonstrou que após a intervenção houve um incremento progressivo na capacidade motora e funcional do paciente, na qualidade de vida, além de uma melhora do quadro depressivo. Houve melhora também dos aspectos não motores avaliados pelas escalas aplicadas e melhora da depressão. Esses resultados também estão de acordo com os relatos do paciente e cuidador.

Considerando que o medicamento trazodona é seguro e está em uso há mais de 40 anos no mercado, acreditamos que com os resultados desta pesquisa contribuímos não somente para uma melhor compreensão dos mecanismos bioquímicos da doença de Parkinson, mas também apresentando uma nova alternativa para auxílio do controle dos sintomas motores.

Entretanto, nesse modelo de estudo é preciso sempre considerar a possibilidade de um efeito placebo interferindo nos resultados, portanto, é necessário que estudos mais amplos possam comprovar a eficácia e corroborar os efeitos que foram verificados.

Ademais, a progressão da sintomatologia da DP pode levar anos ou até décadas. Portanto, o curto prazo do experimento é um fator limitador na aferição de resultados precisos quanto ao possível efeito de inibição na progressão dos mecanismos fisiopatológicos da doença (neuroproteção), sendo assim, futuras pesquisas, focadas em um maior decurso temporal, também podem investigar o retardamento da progressão da doença.

7. REFERÊNCIAS

ALLEN REISH, Heather E; STANDAERT, David G. Role of α -synuclein in inducing innate and adaptive immunity in Parkinson disease. **Journal of Parkinson's disease**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1–19, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588354>. Acesso em: 8 dez. 2017.

ALMEIDA, OSVALDO P. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 56, n. 3B, p. 605–612, 1998. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1998000400014&lng=pt&tlng=pt.

ASHBURN, Ted T.; THOR, Karl B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 3, n. 8, p. 673–683, 2004. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrd1468>.

BAGBY, R. Michael *et al.* The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight?. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 161, n. 12, p. 2163–2177, 2004. Disponível em: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>.

BAN, Mengke *et al.* The Effects of Yoga on Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Behavioural Neurology**, [s. l.], v. 2021, 2021.

BATTEL, Irene; CALVO, Irene; WALSH, Margaret. Interventions Involving Biofeedback to Improve Swallowing in People With Parkinson Disease and Dysphagia: A Systematic Review. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [s. l.], v. 102, n. 2, p. 314–322, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.06.033>.

BELLATO, Hermano Martins; HAJJ, Glaucia Noeli Maroso. Translational control by eIF2 α in neurons: Beyond the stress response. **Cytoskeleton**, [s. l.], v. 73, n. 10, p. 551–565, 2016. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cm.21294>. Acesso em: 5 dez. 2017.

BETARBET, Ranjita *et al.* Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: Effects of the pesticide rotenone on DJ-1, α -synuclein, and the ubiquitin–proteasome system. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 404–420, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996105003372?via%3Dihub>. Acesso em: 14 ago. 2019.

BHIDAYASIRI, Roongroj; MARTINEZ-MARTIN, Pablo. Clinical Assessments in Parkinson's Disease. *In*: INTERNATIONAL REVIEW OF NEUROBIOLOGY. 1. ed. [S. l.]:

Elsevier Inc., 2017. v. 132, p. 129–182. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.irm.2017.01.001>.

BIOTECHNE, Systems. R&D. **Modelo baseado em alfa-sinucleína para o estudo da patologia da doença de Parkinson: sistemas de P&D.** [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.rndsystems.com/cn/resources/articles/alpha-synuclein-based-model-studying-parkinsons-disease-pathology>. Acesso em: 4 set. 2019.

BOSSINI, Letizia *et al.* Off-label uses of trazodone: a review. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1707–1717, 2012. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.699523>.

BRASIL. ANVISA. **Consulta de Produto.** [S. l.], [s. d.]. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp. Acesso em: 28 out. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doenças de Parkinson. [s. l.], p. 1–26, 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 228.** 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html.

CHOU, Kelvin L. *et al.* The spectrum of “off” in Parkinson’s disease: What have we learned over 40 years? **Parkinsonism & Related Disorders**, [s. l.], v. 51, p. 9–16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>.

CHU, Eric Chun Pu; CHEN, Alan Te Chang; CHIANG, Ricky. Chiropractic care of Parkinson’s disease and deformity. **Journal of medicine and life**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 717–722, 2022.

CHUNG, Seockhoon *et al.* Insomnia and Sleepiness in Parkinson Disease: Associations with Symptoms and Comorbidities. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [s. l.], v. 09, n. 11, p. 1131–1137, 2013. Disponível em: <http://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.3150>.

CIPRIANI, Andrea *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, [s. l.], p. 1–10, 2018. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617328027>.

CLEMENS, MICHAEL J.; ELIA, ANDROULLA. The Double-Stranded RNA-Dependent Protein Kinase PKR: Structure and Function. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 503–524, 1997. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.1997.17.503>.

CREAVIN, ST *et al.* Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in people aged over 65. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 1, p. 1–185, 2016. Disponível em: http://www.cochrane.org/CD011145/DEMENTIA_mini-mental-state-examination-mmse-detection-dementia-people-aged-over-65.

DISEASE, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. **Movement Disorders**, Cambridge, v. 18, n. 7, p. 738–750, 2003. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511777486A025/type/book_part.

DORSEY, E. Ray *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 939–953, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218302953>.

DORSEY, E. R. *et al.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, [s. l.], v. 68, n. 5, p. 384–386, 2007. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.

DOUNA, H. Neuroprotection in Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Preclinical Data. **The Open Pharmacology Journal**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 12–26, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230690617_Neuroprotection_in_Parkinson's_Disease_A_Systematic_Review_of_the_Preclinical_Data. Acesso em: 2 nov. 2018.

ECKERT, Danny J. *et al.* Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold. **Sleep**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 811–819, 2014.

EGERTON, Alice *et al.* Modulation of striatal dopamine release by 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists: [11C]raclopride PET studies in the rat. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 200, n. 4, p. 487–496, 2008. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-008-1226-4>. Acesso em: 17 abr. 2018.

ERRO, R. *et al.* The non-motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4-year longitudinal study. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 23, n. 11, p. 1673–1679, 2016.

FABRE, Louis F. United States Experience and Perspectives with Trazodone. **Clinical Neuropharmacology**, [s. l.], v. 12, p. S11–S17, 1989. Disponível em: <http://journals.lww.com/00002826-198901001-00003>.

FERGUSON, Leslie Wayne; RAJPUT, Ali H.; RAJPUT, Alexander. Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 113–119, 2016. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S0317167115002449/type/journal_article

FLETCHER, Paul J. *et al.* Effects of 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor agonists and antagonists on responding for a conditioned reinforcer and its enhancement by methylphenidate. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 234, n. 5, p. 889–902, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097374>. Acesso em: 17 abr. 2018.

GITLER, A. D. *et al.* The Parkinson's disease protein -synuclein disrupts cellular Rab homeostasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 145–150, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162536>. Acesso em: 5 dez. 2017.

GOETZ, Christopher G. *et al.* Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1020–1028, 2004. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.20213>.

GOULART, Fátima; XAVIER, Luciana. Uso de escalas para avaliacao da doenca de Parkinson em fisioterapia. **Fisioterapia e Pesquisa**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 49–56, 2005.

HALLIDAY, Mark *et al.* Repurposed drugs targeting eIF2 α -P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice. **Brain**, [s. l.], v. 140, n. 6, p. 1768–1783, 2017.

HAMILTON, M. A Rating Scale For Depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 56–62, 1960. Disponível em: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.23.1.56>.

HARVARD MEN'S HEALTH WATCH. The power of the placebo effect - Harvard Health. [s. l.], n. Apr, p. 2017–2019, 2017. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/mental-health/the-power-of-the-placebo-effect>. Acesso em: 14 dez. 2022.

HOMMA, Kengo *et al.* Targeting ASK1 in ER stress-related neurodegenerative diseases. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 653–664, 2009. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728220902980249>. Acesso em: 20 ago. 2019.

HOOZEMANS, J.J.M. *et al.* Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 354, n. 3, p. 707–711, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254549>. Acesso em: 8 dez. 2017.

HSU, L J *et al.* alpha-synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress. **The American journal of pathology**, [s. l.], v. 157, n. 2, p. 401–410, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934145>. Acesso em: 14 ago. 2019.

HUANG, Jinke *et al.* Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Parkinson's Disease: An Overview of Systematic Reviews. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 11, p. 917, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00917/full>. Acesso em: 14 dez. 2022.

ISHII, Tatsuya *et al.* Anatomical relationships between serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors in living human brain. **PloS one**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. e0189318, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220382>. Acesso em: 17 abr. 2018.

JAFFER, Karim Yahia *et al.* Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. **Innovations in clinical neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. 7–8, p. 24–34, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29552421>.

KEMPSTER, Peter A.; HURWITZ, Brian; LEES, Andrew J. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. **Neurology**, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 482–485, 2007. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000266639.50620.d1>.

KHOUZAM, Hani Raoul. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. **Postgraduate Medicine**, [s. l.], v. 129, n. 1, p. 140–148, 2017a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1249265>.

KHOUZAM, Hani Raoul. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. **Postgraduate Medicine**, [s. l.], v. 129, n. 1, p. 140–148, 2017b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1249265>.

KIMBALL, S R. Eukaryotic initiation factor eIF2. **The international journal of biochemistry & cell biology**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 25–29, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10216940>. Acesso em: 5 dez. 2017.

KIMBALL, Scot R. Eukaryotic initiation factor eIF2. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 25–29, 1999. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2015.00264/abstract>. Acesso em: 5 dez. 2017.

LA, Alice L. *et al.* Long-Term Trazodone Use and Cognition: A Potential Therapeutic Role for Slow-Wave Sleep Enhancers. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 67, n. 3, p. 911–921, 2019.

LASHUEL, Hilal A. *et al.* The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 38–48, 2013. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrn3406>. Acesso em: 4 set. 2019.

LEE, Virginia M-Y; TROJANOWSKI, John Q. Mechanisms of Parkinson's disease linked to pathological alpha-synuclein: new targets for drug discovery. **Neuron**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 33–38, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015225>. Acesso em: 12 ago. 2019.

LUCEY, Brendan P. *et al.* Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. **Science Translational Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 474, p. 1–14, 2019.

MARTINEZ-MARTIN, Pablo *et al.* Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 651–652, 2018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27242>.

MCGREGOR, Matthew M; NELSON, Alexandra B. Review Circuit Mechanisms of Parkinson ' s Disease. **Neuron**, [s. l.], v. 101, n. 6, p. 1042–1056, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>.

MELLO, Marcella Patrícia Bezerra de; BOTELHO, Ana Carla Gomes. Correlation of evaluation scales utilized at Parkinson's disease applied to physical therapy. **Fisioterapia em Movimento**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 121–127, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502010000100012&lng=pt&tlng=pt.

MIGUELEZ, Cristina *et al.* Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. **Frontiers in Neural Circuits**, [s. l.], v. 8, p. 21, 2014. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2014.00021/abstract>. Acesso em: 12 ago. 2019.

MILLER, Ivan W. *et al.* The modified Hamilton rating scale for depression: Reliability and validity. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 131–142, 1985. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0165178185900575>.

MORENO, Julie A *et al.* Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration. **Nature**, [s. l.], v. 485, n. 7399, p. 507–511, 2012. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622579>. Acesso em: 8 dez. 2017.

MUANGPAISAN, Weerasak *et al.* A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 749–755, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696087>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Proguanil | C11H16CIN5 - PubChem**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Proguanil>. Acesso em: 15 nov. 2022.

NIH, National Library of Medicine. **Trazodone**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>. Acesso em: 1 fev. 2023.

NISHITOH, H. CHOP is a multifunctional transcription factor in the ER stress response. **Journal of Biochemistry**, [s. l.], v. 151, n. 3, p. 217–219, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/jb/article-lookup/doi/10.1093/jb/mvr143>. Acesso em: 20 ago. 2019.

OO KHOR, T. *et al.* Dietary Feeding of Dibenzoylmethane Inhibits Prostate Cancer in Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate Model. **Cancer Research**, [s. l.], v. 69, n. 17, p. 7096–7102, 2009. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-09-0597>.

OYADOMARI, S; MORI, M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. **Cell Death & Differentiation**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 381–389, 2004. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/4401373>. Acesso em: 20 ago. 2019.

PERFEITO, Rita; REGO PROF., Ana Cristina. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Revista Neurociencias**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 273–284, 2012.

PIGNATELLI, Angela; BELLUZZI, Ottorino. Dopaminergic Neurons in the Main Olfactory Bulb: An Overview from an Electrophysiological Perspective. **Frontiers in neuroanatomy**, [s. l.], v. 11, p. 7, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261065>. Acesso em: 29 ago. 2019.

PILLER, Charles. Many scientists citing two scandalous COVID-19 papers ignore their retractions. **Science**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2021/01/many-scientists-citing-two-scandalous-covid-19-papers-ignore-their-retractions>. Acesso em: 4 dez. 2022.

PUBCHEM. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Trifluoperazina>. Acesso em: 15 nov. 2022.

PUSHPAKOM, Sudeep *et al.* Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 41–58, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.168>.

RABOUW, Huib H. *et al.* Small molecule ISRIB suppresses the integrated stress response within a defined window of activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 116, n. 6, p. 2097–2102, 2019. Disponível em: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1815767116>.

REIJNDERS, Jennifer S.A.M. *et al.* A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 183–189, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17987654>. Acesso em: 5 dez. 2017.

RESNICK, MA, ATC, LMT, Portia B. Comparing the Effects of Rest and Massage on Return to Homeostasis Following Submaximal Aerobic Exercise: a Case Study. **International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork: Research, Education, & Practice**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 11–18, 2016. Disponível em: <http://ijtmb.org/index.php/ijtmb/article/view/279>.

RICHARD T WALDRON (1), STEPHEN PANDOL (1), AURELIA LUGEA (1), Guy Groblewski (2). Endoplasmic Reticulum Stress and the Unfolded Protein Response in Exocrine Pancreas Physiology and Pancreatitis. **Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://www.pancreapedia.org/reviews/endoplasmic-reticulum-stress-and-unfolded-protein-response-in-exocrine-pancreas-physiology>. Acesso em: 20 ago. 2019.

RIZEK, Philippe; KUMAR, Niraj; JOG, Mandar S. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. **Canadian Medical Association Journal**, [s. l.], v. 188, n. 16, p. 1157–1165, 2016. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.151179>.

SAVICA, Rodolfo; BENARROCH, Eduardo E. Dopamine receptor signaling in the forebrain: Recent insights and clinical implications. **Neurology**, [s. l.], v. 83, n. 8, p. 758–767, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037203>. Acesso em: 12 ago. 2019.

SCHRAG, Anette; SCHOTT, Jonathan M. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 355–363, 2006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442206704112>.

SHAHED, Jooji; JANKOVIC, Joseph. Motor symptoms in Parkinson's disease.

Handbook of Clinical Neurology, [s. l.], v. 83, p. 329–342, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0072975207830132>. Acesso em: 2 nov. 2018.

SHIN, Justin J.; SAADABADI, Abdolreza. Trazodone. **The Essence of Analgesia and Analgesics**, [s. l.], p. 351–353, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>. Acesso em: 4 dez. 2022.

SIDDIQUI, Irum Javaid; PERVAIZ, Nashaiman; ABBASI, Amir Ali. The Parkinson Disease gene SNCA: Evolutionary and structural insights with pathological implication. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 24475, 2016. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep24475>. Acesso em: 5 dez. 2017.

STAHL, Stephen M. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 536–546, 2009a. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852900024020/type/journal_article. Acesso em: 17 abr. 2018.

STAHL, Stephen M. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 536–546, 2009b. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852900024020/type/journal_article. Acesso em: 5 dez. 2017.

STEFANIS, Leonidas. α -Synuclein in Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. a009399, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355802>. Acesso em: 14 ago. 2019.

STEFANIS, Leonidas. α -Synuclein in Parkinson's Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. a009399–a009399, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355802>. Acesso em: 8 dez. 2017.

STEWART, Tessandra *et al.* Cerebrospinal Fluid α -Synuclein Predicts Cognitive Decline in Parkinson Disease Progression in the DATATOP Cohort. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], v. 184, n. 4, p. 966–975, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.12.007>.

TABAS, Ira; RON, David. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. **Nature cell biology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 184–190, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364565>. Acesso em: 20 ago. 2019.

TIER, Cenir *et al.* Evaluation Levels for Depression in the Elderly. **Revista Baiana de Enfermagem**, [s. l.], v. 21, n. 2/3, p. 27–36, 2007.

TUTTLE, M.D. *et al.* Solid-state NMR structure of a pathogenic fibril of full-length

human alpha-synuclein. **Nature Structural & Molecular Biology**, [s. l.], v. 23, p. 409–415, 2016. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/2N0A>. Acesso em: 4 set. 2019.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Azadirachtin | C35H44O16 - PubChem**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azadirachtin#section=Manufacturers>. Acesso em: 10 jul. 2019.

ULMER, T.S. *et al.* Structure and dynamics of micelle-bound human alpha-synuclein. **J.Biol.Chem.**, [s. l.], v. 280, p. 9595–9603, 2005. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1XQ8>. Acesso em: 4 set. 2019.

UNIVERSIDADE DA CAROLINA DO NORTE EM CHAPEL HILL E O INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE MENTAL DOS ESTADOS UNIDOS. **Banco de Dados PDSP**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://pdsp.unc.edu/databases/pdsp.php?knowID=0&kiKey=&receptorDD=&receptor=&speciesDD=&species=&sourcesDD=&source=&hotLigandDD=&hotLigand=&testLigandDD=&testFreeRadio=testFreeRadio&testLigand=trazodone&referenceDD=&reference=&KiGreater=&KiLess=&kiAllRad>. Acesso em: 17 abr. 2018.

URBAN, Jonathan D *et al.* Functional Selectivity and Classical Concepts of Quantitative Pharmacology. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 320, n. 1, p. 1–13, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803859>. Acesso em: 17 abr. 2018.

USA. FEDERAL DRUGS AGENCY. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022411lbl.pdf. Acesso em: 19 out. 2019.

WALUSINSKI, O. Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 174, n. 7–8, p. 491–505, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.08.005>.

WORBOYS, Michael. The Hamilton Rating Scale for Depression: The making of a “gold standard” and the unmaking of a chronic illness, 1960-1980. **Chronic Illness**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 202–219, 2013.

ZENDEHDEL, Morteza *et al.* Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. **Veterinary research communications**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 11–19, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003162>. Acesso em: 17 abr. 2018.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA
E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida | Instituto Latino-americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN). Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). Av. Tarquínio Joslin dos Santos, nº. 1.000, edifício Ginásio, Sala nº. G-103-1, bairro Polo Universitário. Município de Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, Brasil, CEP nº. 85.870-901. +55 (45) 3529-2762.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O senhor (a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa “Efeitos Motores na Doença de Parkinson por Ação de Fármaco Antagonista 5-HT_{2a/c} Mediado Pela Via da Fosforilação do eIF2 α em Humanos”, cujo objetivo é verificar a relação entre a substância trazodona e os sintomas motores na doença de Parkinson. A pesquisa justifica-se na necessidade de se encontrar alternativas viáveis para amenizar os sintomas motores da doença de Parkinson em pacientes que já não respondem bem ao tratamento padrão utilizado atualmente.

Esta pesquisa ocorrerá em duas fases. O senhor(a) poderá optar em participar de cada uma das duas fases e avaliações.

A primeira fase ocorrerá antes de o senhor fazer uso da substância que os pesquisadores estão testando (trazodona) e/ou placebo (comprimido de amido e açúcar). Nessa fase, o senhor(a) será avaliado da seguinte forma: serão realizadas uma avaliação da condição clínica geral (anamnese) e do estado cognitivo (MEEM).

O exame de anamnese tem como principal objetivo avaliar se o senhor(a) possui quaisquer contraindicações para uso do medicamento. Caso isso seja identificado pelos pesquisadores, o senhor(a) não poderá participar da pesquisa. O exame do estado cognitivo tem objetivo de avaliar se o senhor(a) tem condições de entender as orientações dos pesquisadores durante a pesquisa.

Ainda nessa primeira fase, será analisado se o senhor(a) tem a Doença de Parkinson de acordo com os critérios do Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido. Se sim, será analisada o grau que a doença do senhor possui de acordo com uma escala criada para isso (escala de Hoehn e Yahr). Se não, o senhor(a) não poderá participar da pesquisa. Serão avaliadas ainda as funções motoras através da escala própria criada para isso (MDS-UPDRS); uma avaliação de movimento manual através de um aplicativo de celular (finger tapping test HL-Tapping®) e uma avaliação da escala de depressão (Hamilton).

A segunda fase ocorrerá após o uso da substância testada (trazodona) e/ou placebo. O senhor(a) não saberá se estará tomando a trazodona ou o placebo. Esta escolha será feita pelos pesquisadores mediante sorteio. Nessa fase, o senhor(a) deverá se encontrar com os pesquisadores uma vez por mês. Esse encontro será repetido por seis vezes, totalizando seis encontros durante seis meses. Esses encontros consistirão em três avaliações realizadas pelos pesquisadores no estado OFF do senhor(a) que é um momento entre as dosagens do medicamento que o senhor(a) faz uso para tratar a Doença de Parkinson não surte o efeito desejado. Esse momento é definido como o momento

em que o senhor(a) apresenta sintomas motores mais perceptíveis, típica de quem não está respondendo bem ao medicamento apesar de ter tomado a medicação. Esse estado ocorre normalmente quando está se aproximando do horário da próxima dosagem da medicação.

Assim, das três avaliações dessa segunda fase, duas delas pretendem avaliar sua capacidade de movimento e são elas: uma avaliação motora clínica (MDS-UPDRS) e uma avaliação do movimento manual (*finger tapping test* HL-Tapping®). A terceira avaliação desta segunda fase é uma avaliação da escala de depressão (Hamilton).

O senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e durante a pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo com a omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). Você deverá estar nos locais designados nos dias e horários marcados e informar ao pesquisador responsável qualquer desconforto que por acaso venha a perceber.

Os encontros com os pesquisadores serão agendados em dias e horários de acordo com a conveniência dos pesquisadores e do senhor(a) e realizados preferencialmente em sua residência ou na Universidade Federal da Integração Latino-Americana do Brasil (UNILA). O tempo para a realização das avaliações será de no mínimo 30 minutos e no máximo 90 minutos dependendo do tempo necessário para se alcançar o estado OFF da medicação dopaminérgica.

Esta pesquisa não lhe acarretará gastos. Em princípio, as avaliações não possuem contraindicações e se o senhor possui alguma contraindicação para usar a trazodona, também não poderá participar. As contraindicações são: sequelas de outras patologias neurológicas que não seja a doença de Parkinson; distúrbios cardíacos ou em fase de recuperação de um infarto agudo de miocárdio e ter menos de 18 anos. O senhor(a) deverá informar isso aos pesquisadores.

O medicamento trazodona é seguro e está em uso há mais de 40 anos no mercado, entretanto, o senhor(a) poderá sentir alguns leves efeitos adversos como dor de cabeça e tontura ao ficar de pé rapidamente. Caso isso ocorra deverá comunicar aos pesquisadores para que avaliem a possibilidade de continuar na pesquisa ou não. Caso seja decidido que o senhor(a) não poderá continuar, deverá comunicar ao seu médico todo o ocorrido e os pesquisadores darão o suporte necessário.

O senhor(a) precisa estar ciente de que não deve utilizar os seguintes medicamentos durante a pesquisa: inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO); fenelzina; iproniazida; isocarboxazida; harmalina; nialamida; pargilina; selegilina; toloxatona; tranilcipromina; linezolida; digoxina ou fenitoína. Esses medicamentos podem gerar efeito de interação medicamentosa. Quaisquer dúvidas, pergunte aos pesquisadores.

Não há relatos de reação alérgica à trazodona, mas é possível. Caso o senhor(a) sinta quaisquer sintomas anormais deverá comunicar imediatamente aos pesquisadores, bem como procurar atendimento na Rede de Saúde Pública. A pesquisa será imediatamente suspensa, caso os pesquisadores percebam algum risco ou danos à saúde do senhor(a), caso em que o senhor(a) receberá tratamento adequado e gratuito pelo tempo que for necessário.

Ao final da participação no estudo, o senhor(a) tem o direito de continuar recebendo o produto investigacional gratuitamente pelo patrocinador em caso de benefício individual, sendo essa uma ponderação do médico do estudo ou ainda do médico pessoal. O senhor(a) tem direito a assistência integral e imediata, além de indenização diante de eventuais danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Com os resultados desta pesquisa podemos contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos bioquímicos da doença de Parkinson, apresentando uma nova alternativa para auxílio do controle dos sintomas motores, quiçá também para o retardamento da progressão da doença, caso a hipótese seja confirmada ou informar aos pacientes sobre a ineficácia desse medicamento para tais fins. Desta forma estaremos auxiliando também futuras pesquisas que poderão se utilizar de todos os dados gerados.

Além disso, os pacientes participantes poderão se beneficiar diretamente da pesquisa, pois é possível que alguns sejam portadores de depressão sem ter conhecimento dessa situação. Assim, serão devidamente informados após a aplicação da escala de depressão de Hamilton.

Os dados e materiais utilizados na pesquisa que não sejam diretamente utilizados no relatório final (dissertação de mestrado) ficarão sob a guarda dos pesquisadores por um período de, no mínimo, cinco anos e após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

As informações obtidas neste experimento poderão ser utilizadas como dados de pesquisa científica, podendo ser publicadas e divulgadas, sendo resguardada a sua identidade. Você poderá ter acesso aos seus resultados, por intermédio do pesquisador responsável. A pesquisa será imediatamente suspensa, caso o pesquisador perceba algum risco ou dano à sua saúde. No improvável dano físico resultante da participação nesta pesquisa, o tratamento será viabilizado no local mais próximo e apropriado de assistência médica, porém, nenhum benefício especial será concedido, para compensação ou pagamento de um possível tratamento.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração. Você estará livre para negá-la ou para, em qualquer momento, desistir dela, se assim desejar. No caso de aceitar fazer parte da pesquisa, após ter lido e esclarecido sobre as informações acima, o senhor(a) deverá assinar ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra ficará com o pesquisador responsável. Todas as folhas deverão ser rubricadas pelo voluntário da pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador responsável.

Aceito receber novas informações pelo telefone celular e ser inserido em um grupo oficial da pesquisa através do aplicativo whats app () Sim () Não.

Compreendi as informações que li ou que foram lidas para mim, ficaram claros os propósitos do estudo, suas condições, e os procedimentos a serem realizados. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário União das Américas (UniAmérica), através de submissão na plataforma Brasil. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Em caso de dúvida ou reclamação, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Gilvan Aguiar da Silva, no telefone (45) 99958-1010 ou com o Comitê de Ética e Pesquisa Centro Universitário União das Américas (UniAmérica), no telefone (45) 2105-9033.

_____ Data: ____/____/____.

Assinatura do participante

Nome: _____ RG: _____

Endereço: _____ Fone: () _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a composição desse estudo.

_____ Data: ____/____/____

GILVAN AGUIAR DA SILVA

Pesquisador responsável

Apêndice B – Anamnese**IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____

Telefones: () _____ / _____ Emergência () _____

Endereço: _____

_____ CEP: _____

Data de nascimento: _____ Naturalidade: _____ Gênero: () F () M

Profissão: _____ Trabalho remunerado: () sim () não () aposentado

Nível de escolaridade: _____

Lado de dominância: _____

HISTÓRIA PREGRESSA:

Hipertensão arterial sistêmica: () sim () não / Diabetes: () sim () não Doenças neurológicas: () sim () não / Doenças ortopédicas: () sim () não

Doenças reumáticas: () sim () não. Qual (is): _____

Faz uso de algum medicamento que não seja para a doença de Parkinson? () sim () não

Quais: _____

SOBRE A DOENÇA DE PARKINSON:

Laudo médico: () sim () não História na família: () sim () não

Início: ____/____/____ Sintomas iniciais: () Tremor () Rigidez () Outros:

Tempo de diagnóstico: _____

Lado mais acometido: _____

Medicamentos:

NOME	DOSE	HORÁRIOS

CONDIÇÃO CLÍNICA GERAL:

Uso de órtese ou prótese de membro superior: () sim () não Osteossíntese de ombro: () sim () não

Fumante: () sim () não Dorme bem? () sim () não

Fez alguma intervenção cirúrgica nos últimos 12 meses: () sim () não

Teve alguma fratura ou lesão musculotendínea nos membros superiores nos últimos 12 meses: () sim () não

Atividade física:

() Praticante. Modalidade: _____ Tempo _____

() Não praticante. Tempo: _____

() Fisioterapia. Tempo: _____

Frequência: _____

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética

CENTRO UNIVERSITÁRIO
UNIAO DAS AMERICAS -
UNIAMÉRICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON POR AÇÃO DE FÁRMACO ANTAGONISTA 5-HT_{2a/c} MEDIADO PELA VIA DA FOSFORILAÇÃO DO eIF2-alpha EM HUMANOS.

Pesquisador: GILVAN AGUIAR DA SILVA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30352820.2.0000.9607

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.138.064

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa experimental quanto à natureza, analítica quanto à abordagem, explicativa quanto ao objetivo, e prospectiva quanto ao decurso temporal, na forma de estudo clínico randomizado duplo-cego com placebo. Com o objetivo de avaliar os efeitos do fármaco trazodona nos sintomas motores da doença de Parkinson.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Como objetivo geral pretendemos verificar os efeitos do fármaco trazodona nos sintomas motores da doença de Parkinson.

Objetivos Específicos

Verificar e descrever os possíveis efeitos do cloridrato de trazodona nos sintomas motores da DP.

Relacionar os efeitos do cloridrato de trazodona com a evolução da sintomatologia motora na DP.

Verificar e descrever resposta sintomatológica de variantes de fenótipos dos genes SNCA na DP quanto à utilização do cloridrato de trazodona.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos adequadamente conforme a Res. 466/2012 CNS/MS.

Endereço: Av. das Cataratas, 1118, sala 106c
Bairro: Vila Yolanda CEP: 85.853-000
UF: PR Município: FQZ DO IGUAÇU
Telefone: (45)2105-9033 E-mail: cep@uniamerica.br

Continuação do Parecer: 4.138.064

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância para a área Ciências da Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos postados e aceitos, como:

- Informações Básicas do Projeto
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador
- TCLE
- Formulário CEP de pesquisa
- Folha de Rosto
- Declaração de pesquisa não iniciada
- Cronograma
- Instrumentos de coleta de dados

Recomendações:

Atentar para a escrita do texto no TCLE quanto a repetição de trechos, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as solicitações feitas anteriormente foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PIB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1521792.pdf	26/05/2020 10:57:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NOVO.pdf	26/05/2020 10:56:52	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Cronograma	Cronograma_NOVO.pdf	26/05/2020 10:53:34	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.pdf	26/05/2020 10:52:30	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Formulario_CEP_UNIOESTE.pdf	20/03/2020 13:03:15	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Assinada.pdf	12/03/2020	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito

Endereço: Av. das Cataratas, 1118, sala 106c

Bairro: Vila Yolanda

CEP: 85.863-000

UF: PR

Município: Foz do Iguaçu

Telefone: (45)2105-8033

E-mail: cep@uniamerica.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO
UNIAO DAS AMERICAS -
UNIAMÉRICA**



Continuação do Parecer: 4.135.064

Folha de Rosto	folhaDeRosto_Assinada.pdf	13:18:15	SILVA	Aceito
Outros	PPGBC_Declaracao_Assinada.pdf	12/03/2020 13:15:18	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Escala_MDS_UPRS.pdf	09/03/2020 18:33:33	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Escala_de_Hamilton_para_avaliacao_da _depressao_HAM_D.pdf	09/03/2020 18:32:54	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Escala_de_Hohen_e_Yahr_HY.pdf	09/03/2020 18:30:07	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Critérios do Banco de Cerebros da S ociedade de Parkinson do Reino Unid o.pdf	09/03/2020 18:28:58	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Mini_Exame_do_Estado_Mental.pdf	09/03/2020 18:26:31	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito
Outros	Anamnese.pdf	09/03/2020 18:21:28	GILVAN AGUIAR DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FOZ DO IGUAÇU, 06 de Julho de 2020

Assinado por:
Priscilla Higashi
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Cataratas, 1118, sala 106c

Bairro: Vila Yolanda

CEP: 85.853-000

UF: PR

Município: FOZ DO IGUAÇU

Telefone: (45)2105-9033

E-mail: cep@uniamerica.br

Anexo B – Mini Exame do Estado Mental



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA
E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida | Instituto Latino-americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN).
Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA). Av. Tarquínio Joslin dos Santos, nº. 1.000, edifício Ginásio,
Sala nº. G-103-1, bairro Polo Universitário. Município de Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, Brasil, CEP nº. 85.870-901.
+55 (45) 3529-2762.

Nome: _____ Data: ____/____/____

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial

1. Qual é o dia?

	Pt. Obtido	Pt. Máx
Da semana?		1
Do mês?		1
Mês?		1
Ano?		1
Hora aproximada		1

2. Onde estamos?

	Pt. Obtido	Pt. Máx
Local?		1
Instituição (casa, rua?)		1
Bairro?		1
Cidade?		1
Estado?		1

Registros

3. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.

– VASO – CARRO – TIJOLO –

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		3

Atenção é cálculo

4. Sete seriado: (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65)
Ou soletrar a palavra **MUNDO** de trás para frente.

Estabeleça um ponto para cada resposta correta.
Interrompa após cinco respostas.

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		5

Lembranças (memória de evocação)

5. Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		3

Linguagem

6. Aponte para um lápis e um relógio (caso não haja relógio, aponte para a mesa). Faça o voluntário dizer o nome desses objetos conforme você os aponta.

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		2

7. Faça o voluntário repetir

“NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		1

8. Faça o voluntário seguir o comando de 3 estágios:

“PEGUE O PAPEL”

“DOBRE O PAPEL AO MEIO”

“COLOQUE O PAPEL NA MESA COM A MÃO DIREITA”

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		3

9. Faça o voluntário ler e obedecer o comando:

“FECHE OS OLHOS”

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		1

10. Faça o voluntário escrever uma frase. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido).
(Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto).

	Pt. Obtido	Pt. Máx
		1

11. Faça o voluntário copiar o desenho da folha.

Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero.



	Pt. Obtido	Pt. Máx
		1

Anexo C – Critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido

Critérios do Banco de Cérebro de Londres para Diagnóstico Clínico

01. Diagnóstico de doença de Parkinson

- Bradicinesia
- Rigidez
- Tremor de repouso(4-5Hz) avaliado clinicamente
- Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou disfunções proprioceptivas

02. Critérios de exclusão para doença de Parkinson

- História de AVC repetido com características parkinsonianas
- Traumas cranianos repetidos
- História de encefalite
- Crises oculogíricas
- Tratamento com neurolépticos até o início dos sintomas
- Mais do que um parente afetado
- Remissão mantida
- Quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos
- Paralisia supranuclear do olhar
- Sinais cerebelares
- Complicação autonômica severa precoce
- Demência severa precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxia
- Sinal de Babinski
- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante no exame de imagem
- Resposta negativa a altas doses de levodopa
- Exposição a metilfeniltetraperidíneo

03. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de doença de Parkinson

- Início unilateral
 - Presença de tremor de repouso
 - Doença progressiva
 - Persistência da assimetria dos sintomas
 - Boa resposta a levodopa (70-100%)
 - Presença de discinesias induzidas por levodopa
 - Resposta a levodopa por 5 anos ou mais
 - Evolução clínica de 10 anos ou mais
-

Anexo D – Escala de Hohen e Yahr (HY)

Estágios da doença de Parkinson segundo a escala modificada de Hohen e Yahr	
ESTÁGIO 0	Nenhum sinal da doença
ESTÁGIO 1	Doença unilateral
ESTÁGIO 1,5	Envolvimento unilateral e axial
ESTÁGIO 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
ESTÁGIO 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
ESTÁGIO 3	Doença bilateral leve a moderada, alguma instabilidade postural, capacidade para viver independentemente
ESTÁGIO 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
ESTÁGIO 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Anexo E – Escala de avaliação motora MDS-UPDRS

MDS-UPDRS

A nova versão da UPDRS patrocinada pela *Sociedade de Distúrbios do Movimento* (Movement Disorders Society - MDS) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Consequentemente, a MDS selecionou um coordenador principal para organizar um programa visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios do Movimento a qual manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambiguidades identificadas na análise crítica. O coordenador principal nomeou subcomitês com coordenadores e membros. Cada parte foi redigida pelos membros do respetivo subcomitê e posteriormente revista e retificada por todo o grupo. Estes membros estão listados abaixo.

A MDS UPDRS tem quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador através de toda a informação pertinente obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisto pelo avaliador, para garantir que todas as perguntas são respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambiguidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Deve ser salientado que as versões oficiais das Partes 1A, 1B e 2 da MDS-UPDRS não têm avaliações *on e off* separadas. Contudo, para programas ou protocolos específicos, pode-se utilizar as mesmas questões para os estados *on e off separadamente*. A Parte III tem instruções para o avaliador fornecer ou demonstrar ao paciente e é preenchida pelo avaliador. A Parte IV tem instruções para o avaliador e também instruções para serem lidas ao paciente. Esta parte integra a informação obtida do paciente com as observações e julgamentos clínicos do avaliador, sendo preenchida pelo avaliador.

Os autores desta nova versão são:

Coordenador principal: Christopher G. Goetz

Part I: Werner Poewe (coordenador), Bruno Dubois, Anette Schrag

Part II: Matthew B. Stern (coordenador), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt

Part III: Stanley Fahn (coordenador), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Part IV: Pablo Martinez-Martin (coordenador), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Normas de Desenvolvimento: Glenn T. Stebbins (coordenador), Robert Holloway, David Nyenhuis

Apêndices: Cristina Sampaio (coordenador), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky

Teste Estatístico: Barbara Tilley (coordenador), Sue Leurgans, Jean Teresi,

Consultores: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Pessoa de contato:

Christopher G. Goetz, MD Rush

University Medical Center

1725 W. Harrison Street, Suite

755 Chicago, IL USA 60612

Telefone: 312-942-8016

Email: cgoetz@rush.edu

1 de Julho de 2008

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

Visão geral: Esta parte da escala avalia o impacto dos aspectos não motores da Doença de Parkinson (DP) nas experiências de vida diária dos pacientes. Ela tem 13 questões. A Parte 1A é administrada pelo avaliador (seis questões) e foca-se em comportamentos complexos. A Parte 1B é uma componente do Questionário de autopreenchimento do paciente que abrange sete questões sobre as experiências não motoras da vida diária.

Parte 1A:

Ao administrar a Parte 1A, o avaliador deve utilizar as seguintes recomendações:

1. Assinale na parte superior do formulário a fonte principal dos dados: paciente, cuidador, ou paciente e cuidador em igual proporção.
2. A resposta a cada item deve referir-se ao período que abrange a semana anterior, incluindo o dia em que se coleta a informação.
3. Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta). Na eventualidade de um item não se aplicar ou não poder ser quantificado (e.x., amputado que não consegue andar), o item é marcado com NA para Não Aplicável.
4. As respostas devem refletir o nível de funcionamento habitual e palavras como "habitualmente", "geralmente", "a maior parte do tempo" podem ser usadas com os pacientes.
5. Cada questão tem um texto para ser lido (Instruções para os pacientes/cuidador). Após esta instrução, pode-se elaborar e perguntar baseando-se nos sintomas alvo descritos nas Instruções para o avaliador. **NÃO SE DEVE LER AS OPÇÕES DE RESPOSTA** ao paciente/cuidador, porque estas estão escritas em terminologia médica. A partir da entrevista e das perguntas, o avaliador utiliza o juízo médico para chegar à melhor resposta.
6. Os pacientes podem ter co-morbidades e outras condições médicas que podem afetar a sua funcionalidade. O avaliador e o paciente devem avaliar o problema como ele se apresenta e não tentar separar elementos da Doença de Parkinson de outras condições.

EXEMPLO DE SELEÇÃO ENTRE AS OPÇÕES DE RESPOSTA PARA A PARTE 1A

Estratégias sugeridas para obter a resposta mais exata:

Após ler as instruções ao paciente, o avaliador necessitará de sondar todo o domínio sob discussão para determinar se é normal ou problemático. Se as questões não identificarem qualquer problema nesse domínio, assinalar 0 e passar para a próxima questão.

Se as questões identificarem um problema nesse domínio, deve-se tomar como ponto de referência uma pontuação intermediária (opção 2 ou ligeiro) para verificar se a funcionalidade do paciente se encontra neste nível, melhor ou pior. O avaliador não deverá ler as opções de resposta ao paciente pois as respostas usam terminologia médica. O avaliador deverá fazer as perguntas de sondagem necessárias para determinar a resposta que deve ser escolhida.

O avaliador deve discutir com o paciente as opções acima e abaixo para identificar a resposta mais exata, fazendo uma revisão final excluindo as opções acima e abaixo da resposta selecionada.



_____ Nome do paciente ou ID do Sujeito	_____ ID do Local	____-____-____ (dd- mm-aaaa) Data da Avaliação	_____ Iniciais do Investigador
MDS UPDRS			
Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)			
Parte 1A: Comportamentos complexos: [preenchido pelo avaliador]			
Fonte primária da informação:			
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente e Cuidador em proporções iguais			
<p>Para ler ao paciente: Vou colocar-lhe seis questões acerca de comportamentos que podem ou não ter vivenciado. Algumas questões referem-se a problemas comuns e outras questões a problemas que são incomuns. Se tem um problema numa destas áreas, por favor escolha a melhor resposta que descreve como se sentiu NA MAIOR PARTE DO TEMPO durante a ÚLTIMA SEMANA. Se não é afetado pelo problema, pode simplesmente responder NÃO. Tento ser minucioso, por isso posso colocar-lhe questões que nada têm a ver consigo.</p>			
1.1 Disfunção cognitiva			Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere todos os tipos de alteração das funções cognitivas, incluindo lentidão cognitiva, alteração do raciocínio, perda de memória, déficit de atenção e orientação. Pontue o seu impacto nas atividades da vida diária, tal como estas são identificadas pelo paciente e/ou cuidador.</p> <p><i>Instruções para os pacientes [e cuidador]: Durante a última semana, teve dificuldade em lembrar-se de coisas, acompanhar conversas, prestar atenção, pensar claramente ou em orientar-se em casa ou na cidade? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p>			<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem disfunção cognitiva.</p> <p>1: Discreto: Disfunção cognitiva identificada pelo paciente ou cuidador, sem interferência concreta na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>2: Ligeiro: Disfunção cognitiva clinicamente evidente, mas apenas com interferência mínima na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>3: Moderado: As disfunções cognitivas interferem, mas não impedem, que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>4: Grave: A disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.</p>			

	Pontuação
<p>1.2 Alucinações e Psicose</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere ilusões (interpretações falsas de estímulos reais) e alucinações (sensações falsas espontâneas). Considere todos os principais domínios sensoriais (visual, auditivo, tátil, olfativo e gustativo). Determine a presença de sensações não formadas (por exemplo, sensação de presença ou falsas impressões transitórias) bem como de sensações formadas (completamente desenvolvidas e detalhadas). Avalie a noção de realidade que o paciente tem em relação às alucinações e identifique delírios e pensamentos psicóticos.</p> <p><i>Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, viu, ouviu, cheirou ou sentiu coisas que não estavam realmente lá? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p> <p>0: Normal: Sem alucinações ou comportamento psicótico.</p> <p>1: Discreto: Ilusões ou alucinações não formadas, mas o paciente reconhece-as sem perda de noção da realidade.</p> <p>2:Ligeiro: Alucinações formadas, independentes de estímulos ambientais. Sem perda de noção da realidade.</p> <p>3: Moderado: Alucinações formadas com perda de noção da realidade.</p> <p>4: Grave: O paciente tem delírios ou paranóia.</p>	<div style="text-align: center; border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: auto;"></div>
<p>1.3. Humor depressivo</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere desânimo, tristeza, desespero, sentimentos de vazio ou perda da capacidade de sentir prazer (anedonia). Determine a sua presença e duração na última semana e pontue a sua interferência na capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.</p> <p><i>Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, sentiu-se mal, triste, desesperado ou incapaz de apreciar coisas? Se sim, esse sentimento durou mais de um dia de cada vez? Este sentimento trouxe-lhe dificuldades em desempenhar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p> <p>0: Normal: Sem humor depressivo.</p> <p>1: Discreto: Episódios de humor depressivo que não se prolongam por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>2:Ligeiro: Humor depressivo mantido por vários dias, mas sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>3: Moderado: Humor depressivo que interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p> <p>4: Grave: Humor depressivo que impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.</p>	<div style="text-align: center; border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: auto;"></div>

1.6 ASPECTOS DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Instruções para o avaliador: Considere o envolvimento em várias atividades, incluindo jogo atípico ou excessivo (e.x., cassinos ou bilhetes de loteria), ímpeto sexual atípico ou excessivo (e.x., interesse incomum por pornografia, masturbação, exigências sexuais ao parceiro), outras atividades repetitivas (e.x., passatempos, desmontar, ordenar ou organizar objetos), ou tomar medicação extra não prescrita por razões não relacionadas com o estado físico (ou seja, comportamentos aditivos). Pontue o impacto destas atividades ou comportamentos anormais do paciente na sua vida pessoal, familiar e relações sociais (incluindo a necessidade de pedir dinheiro emprestado ou outras dificuldades financeiras como a suspensão do cartão de crédito, conflitos graves com a família, perda de horas de trabalho, de refeições ou de sono devido à atividade).

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar? Sentiu-se tentado a fazer ou pensar algo e depois teve dificuldade em parar essa atividade? [dê ao paciente exemplos como jogar, limpar, usar o computador, tomar medicação a mais, obsessão pela comida ou sexo, tudo variando de pessoa para pessoa].

0: Normal: Ausência de problemas.

1: Discreto: Os problemas estão presentes mas geralmente não causam dificuldades ao paciente ou família/cuidador.

2: Ligeiro: Os problemas estão presentes e geralmente causam algumas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

3: Moderado: Os problemas estão presentes e geralmente causam muitas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

4: Grave: Os problemas estão presentes e impedem o paciente de desempenhar as atividades habituais e interações sociais ou impedem a manutenção dos padrões anteriores na vida pessoal e familiar.

Pontuação

As questões restantes da Parte I (Experiências Não Motoras da Vida Diária) [Sono, Sonolência diurna, Dor e outras Sensações, Problemas Urinários, Problemas de Obstipação Intestinal, Tonturas ao se levantar, e Fadiga] estão no **Questionário do Paciente** juntamente com todas as questões da Parte II [Experiências Motoras da Vida Diária].

Questionário do Paciente:

INSTRUÇÕES

Este questionário irá colocar-lhe questões sobre as suas experiências de vida diária.

São 20 perguntas. Queremos ser minuciosos e, portanto, algumas das perguntas podem não se aplicar à sua situação atual ou futura. Se não tiver o problema, marque simplesmente 0 ou NÃO.

Estamos interessados na sua funcionalidade média ou habitual durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Alguns pacientes conseguem fazer coisas melhor numa parte do dia do que noutras. No entanto, apenas é permitida uma resposta para cada questão. Portanto, escolha a resposta que melhor descreve aquilo que consegue fazer na maior parte do tempo.

Você pode ter outras doenças além da doença de Parkinson. Não se preocupe em distinguir a doença de Parkinson de outras doenças. Apenas responda à questão com a sua resposta mais adequada.

Use apenas as respostas 0, 1, 2, 3 ou 4, e mais nenhuma. Não deixe nenhum espaço em branco.

O seu médico ou outro profissional de saúde podem rever as questões com você, mas este questionário é para ser preenchido pelo paciente, seja sozinho ou com a ajuda do seu cuidador.

Quem está preenchendo este questionário (escolha a resposta mais adequada):

Paciente Cuidador Paciente e cuidador em igual proporção

	Pontuação
<p>1.9 DOR E OUTRAS SENSAÇÕES</p> <p>Durante a última semana, teve sensações desconfortáveis no seu corpo tais como dor, sensação de ardor, formigamento ou câimbras?</p> <p>0: Normal: Não tenho estas sensações desconfortáveis.</p> <p>1: Discreto: Tenho estas sensações desconfortáveis. No entanto, consigo fazer coisas e estar com outras pessoas sem dificuldade.</p> <p>2: Ligeiro: Estas sensações causam alguns problemas quando faço coisas ou estou com outras pessoas.</p> <p>3: Moderado: Estas sensações causam muitos problemas, mas não me impedem de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.</p> <p>4: Grave: Estas sensações impedem-me de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.</p>	<input data-bbox="1327 629 1406 703" type="text"/>
<p>1.10 PROBLEMAS URINÁRIOS</p> <p>Durante a última semana, teve problemas em reter a urina? Por exemplo, necessidade urgente em urinar, necessidade de urinar vezes de mais, ou perder controlo da urina?</p> <p>0: Normal: Sem problemas em reter a urina.</p> <p>1: Discreto: Preciso de urinar frequentemente ou tenho urgência em urinar. No entanto, estes problemas não me causam dificuldades nas atividades diárias.</p> <p>2: Ligeiro: Os problemas com a urina causam-me algumas dificuldades nas atividades diárias. No entanto, não tenho perdas acidentais de urina.</p> <p>3: Moderado: Os problemas com a urina causam-me muitas dificuldades nas atividades diárias, incluindo perdas acidentais de urina.</p> <p>4: Grave: Não consigo reter a minha urina e uso uma fralda ou tenho sonda urinária.</p>	<input data-bbox="1334 1317 1412 1391" type="text"/>

<p>2.2 SALIVA E BABA</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente excesso de saliva enquanto estava acordado ou enquanto estava dormindo?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Eu tenho saliva em excesso, mas não babo.</p> <p>2: Ligeiro: Eu babo um pouco durante o sono, mas não quando estou acordado.</p> <p>3: Moderado: Eu babo um pouco quando estou acordado, mas habitualmente não preciso de lenço.</p> <p>4: Grave: Eu babo tanto que preciso habitualmente de usar lenços para proteger as minhas roupas.</p>	<p>Pontuação</p> <input type="text"/>
<p>2.3 MASTIGAÇÃO E DEGLUTIÇÃO</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente problemas em engolir comprimidos ou em comer as refeições? Precisa que os seus comprimidos sejam cortados ou amassados ou que as suas refeições sejam pastosas, picadas ou batidas para evitar engasgar-se?</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Estou ciente da minha lentidão ao mastigar ou da minha maior dificuldade para engolir, mas eu não me engasgo nem necessito de ter a minha comida especialmente preparada.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso que os meus comprimidos sejam partidos ou que a minha comida seja especialmente preparada devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, mas não me engasguei na última semana.</p> <p>3: Moderado: Engasguei-me pelo menos uma vez na última semana.</p> <p>4: Grave: Devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, preciso de ser alimentado por uma sonda.</p>	 <input type="text"/>

	Pontuação
<p>2.4 TAREFAS PARA COMER</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer? Por exemplo, teve dificuldade em manusear a comida com as mãos ou a usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para manipular os alimentos e não tenho entornado alimentos enquanto como.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento com a minha alimentação e ocasionalmente entorno comida. Posso precisar de ajuda em algumas tarefas, como cortar carne.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em muitas tarefas durante a alimentação, mas consigo fazer algumas tarefas sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou para todas as tarefas relacionadas com a alimentação.</p>	<input data-bbox="1337 680 1417 757" type="checkbox"/>
<p>2.5 VESTIR</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em vestir-se? Por exemplo: é lento ou precisa de ajuda para abotoar botões, usar fechecler, vestir ou despir roupa, ou colocar ou retirar jóias?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento e preciso de ajuda para algumas tarefas relacionadas com o vestir (botões, braceletes).</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em várias tarefas relacionadas com o vestir.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou em todas as tarefas relacionadas com o vestir.</p>	<input data-bbox="1342 1402 1422 1478" type="checkbox"/>

	Pontuação
<p>2.6 HIGIENE Durante a última semana, você tem estado lento ou precisou de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo ou para outras tarefas de higiene pessoal?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para nenhuma tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso da ajuda de outra pessoa para algumas tarefas de higiene.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda para várias tarefas de higiene.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda para a maioria ou para todas as tarefas de higiene.</p>	<input data-bbox="1331 533 1407 607" type="text"/>
<p>2.7 ESCRITA Durante a última semana, as pessoas tiveram, habitualmente, dificuldade em ler o que escreveu?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: A minha escrita é lenta, desajeitada ou irregular, mas todas as palavras são claras.</p> <p>2: Ligeiro: Algumas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>3: Moderado: Muitas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>4: Grave: A maioria ou todas as palavras são ilegíveis.</p>	<input data-bbox="1337 1016 1414 1090" type="text"/>
<p>2.8 PASSATEMPOS E OUTRAS ATIVIDADES Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em praticar os seus passatempos ou outras coisas que gosta de fazer?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou um pouco lento, mas faço estas atividades facilmente.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho alguma dificuldade em fazer estas atividades.</p> <p>3: Moderado: Tenho grandes problemas em fazer estas atividades, mas ainda faço a maior parte delas.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de fazer a maioria ou todas estas atividades.</p>	<input data-bbox="1337 1585 1414 1659" type="text"/>

	Pontuação
<p>2.9 VIRAR-SE NA CAMA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em virar-se na cama?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho alguma dificuldade, mas não preciso de nenhuma ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho muita dificuldade em virar-me, e ocasionalmente preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Preciso frequentemente de ajuda de outra pessoa para me virar.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de me virar sem a ajuda de outra pessoa.</p>	<input data-bbox="1334 524 1410 600" type="text"/>
<p>2.10 TREMOR Durante a última semana, teve, habitualmente, tremor?</p> <p>0: Normal: Não, eu não tenho tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor ocorre, mas não me causa problemas em nenhuma atividade.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor causa problemas apenas em poucas atividades.</p> <p>3: Moderado: O tremor causa problemas em muitas atividades diárias.</p> <p>4: Grave: O tremor causa problemas na maioria ou em todas as atividades.</p>	<input data-bbox="1334 949 1410 1025" type="text"/>
<p>2.11 SAIR DA CAMA, DO CARRO OU DE UMA CADEIRA BAIXA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em levantar-se da cama, do assento do carro, ou de uma cadeira baixa?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento ou desajeitado, mas consigo, normalmente, na minha primeira tentativa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso de mais de uma tentativa para me levantar, ou ocasionalmente preciso de ajuda.</p> <p>3: Moderado: Por vezes, preciso de ajuda para me levantar, mas na maioria das vezes consigo fazê-lo sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda a maior parte ou todo o tempo.</p>	<input data-bbox="1334 1509 1410 1585" type="text"/>

	Pontuação
<p>2.12 MARCHA E EQUILÍBRIO</p> <p>Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em equilibrar-se e em andar?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou discretamente lento ou arrasto uma perna. Nunca uso um auxílio para andar.</p> <p>2: Ligeiro: Ocasionalmente, utilizo um auxílio para andar (bengala, muleta, andador), mas não preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Habitualmente, utilizo um auxílio para andar com mais segurança, sem cair. No entanto, geralmente não preciso do apoio de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Habitualmente, utilizo o apoio de outra pessoa para andar de forma segura, sem cair.</p>	<input data-bbox="1334 573 1410 645" type="checkbox"/>
<p>2.13 BLOQUEIOS NA MARCHA</p> <p>Durante a última semana, num dia normal, enquanto anda, fica de repente bloqueado ou parado como se os seus pés ficassem colados ao chão?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho bloqueios breves mas consigo facilmente começar a andar novamente. Não preciso da ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio e tenho problemas quando começo a andar novamente, mas não preciso de ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>3: Moderado: Quando bloqueio tenho muita dificuldade em começar a andar novamente e, devido aos bloqueios, preciso, por vezes, de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Devido aos bloqueios, na maior parte ou todo o tempo, preciso de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p>	<input data-bbox="1339 1184 1415 1256" type="checkbox"/>
<p>O questionário terminou. Podemos ter perguntado sobre problemas que não tem, e que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a todos os pacientes.</p> <p>Obrigado(a) pelo seu tempo e atenção no preenchimento deste questionário.</p>	

Parte III: Avaliação Motora

Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:

Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.

Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.

OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.

O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxo- femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas co- morbididades.

Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).

Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.

No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.

3a O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim

3b Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.

OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.

3c O paciente usa Levodopa ? Não Sim

3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____

	Pontuação
<p>3.3 RIGIDEZ</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez.</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	<p>Pesçoço</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSD</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MID</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MIE</p>
<p>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

	Pontuação
<p>3.3 MOVIMENTOS DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; b) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">E</p>
<p>3.4 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">E</p>

3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1257 600 1329 667" type="checkbox"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1257 775 1329 842" type="checkbox"/> E </div>
<p>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1257 1294 1329 1361" type="checkbox"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1257 1469 1329 1536" type="checkbox"/> E </div>

<p>3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>3.10 MARCHA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

	Pontuação
<p>3.13 POSTURA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	<input data-bbox="1294 689 1369 763" type="text"/>
<p>3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	<input data-bbox="1297 1514 1372 1588" type="text"/>

<p>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, <u>incluindo o tremor de repouso reemergente</u>, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="text-align: center;"> <input type="text"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input type="text"/> E </div>
<p>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<div style="text-align: center;"> <input type="text"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input type="text"/> E </div>

	Pontuação
<p>3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO</p>	
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p>	<p>MSD</p>
<p>Extremidades</p>	<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem tremor.</p>	<p>MSE</p>
<p>1: Discreto.: ≤1 cm de amplitude máxima.</p>	
<p>2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.</p>	
<p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.</p>	<input type="checkbox"/>
	<p>MID</p>
<p>4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.</p>	
<p>Lábio/ Mandíbula</p>	<input type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem tremor.</p>	<p>MIE</p>
<p>1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.</p>	
<p>2: Ligeiro: > 1 cm mas ≤ 2 cm de amplitude máxima.</p>	
<p>3: Moderado: > 2 cm mas ≤ 3 cm de amplitude máxima.</p>	<input type="checkbox"/>
	<p>Lábio/ Mandíbula</p>
<p>4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.</p>	

Parte IV: Complicações Motoras

Visão geral e instruções: Nesta seção, o avaliador deve utilizar informações históricas e objetivas para avaliar duas complicações motoras, discinesias e flutuações motoras, que incluem distonia no período OFF. Utilize todas as informações provenientes do paciente, do cuidador e da avaliação para responder às seis questões que resumem a funcionalidade do paciente na última semana incluindo hoje. Como nas outras seções, pontue apenas com números inteiros (não são permitidos meios pontos) e não deixe nenhum item por pontuar. Se o item não puder ser pontuado, coloque N/A para Não Aplicável. Você terá de escolher algumas respostas baseadas em percentagens e, portanto, terá que definir quantas horas o paciente está geralmente acordado e usar este número como o denominador para o período em "OFF" e discinesias. Para a distonia do "OFF", o tempo total em "OFF" será o denominador.

Definições operacionais para o avaliador utilizar:

Discinesias: Movimentos involuntários imprevisíveis.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever discinesias: "movimentos irregulares", "repentinos" ou de "contorção". É fundamental alertar o paciente para a diferença entre discinesias e tremor, um erro comum quando os pacientes estão avaliando discinesias.

Distonia: postura contorcida, frequentemente com um componente de torção.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever distonia: "espasmos", "cãimbras" e "postura".

Flutuação motora: resposta variável à medicação:

Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem para flutuações motoras: "desgaste", "perda de efeito", "efeito montanha-russa", "ligado-desligado", "efeito irregular da medicação".

OFF: Período funcional típico quando os pacientes apresentam pouca resposta apesar de tomarem medicação ou a resposta funcional típica quando os pacientes NÃO estão sendo tratados para o parkinsonismo. As palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "momentos maus", "momentos difíceis", "hora do tremor", "momentos de lentidão", "momentos em que a medicação não faz efeito".

ON: Período funcional típico quando os pacientes estão recebendo medicação e apresentam uma boa resposta. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "hora boa", "período para me deslocar" "horas em que a medicação faz efeito."

A . DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]

4.1 TEMPO COM DISCINESIAS

Instruções para o avaliador: Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a percentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu no total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme __horas, está acordado ____horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem cãimbras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde. Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas (utilize este número para os seus cálculos)?

0: Normal: Sem discinesias.

1: Discreto: ≤ 25% do período do dia em que está acordado.

2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.

3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: > 75% do período do dia em que está acordado.

1. Total Horas acordado: _____

2. Total Horas com discinésias: _____

3. % Discinesias = $((2/1)*100)$: _____

Pontuação

4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES	Pontuação
<p>Instruções para o avaliador: Determine o grau de impacto das flutuações motoras na funcionalidade diária do paciente em termos de atividades e interações sociais. Esta questão concentra-se na diferença entre o período <i>ON</i> e o período <i>OFF</i>. Se o paciente não tem períodos <i>OFF</i>, a pontuação deve ser 0, mas se o paciente tem flutuações muito ligeiras, é também possível pontuar 0 neste item se não houver impacto nas atividades. Utilize as respostas do paciente e do cuidador e as suas observações no consultório para chegar à melhor resposta.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: <i>Pense naqueles períodos difíceis ou em “OFF” que ocorreram durante a última semana. Tem habitualmente mais problemas para fazer coisas ou em estar com pessoas, comparando estas horas com o resto do dia quando sente que a medicação está fazendo efeito? Há alguma coisa que faz durante o seu período bom que tenha dificuldade em fazer ou interrompe quando está no seu período difícil?</i></p> <p>0: Normal: Sem flutuações ou flutuações sem impacto nas atividades ou interações sociais.</p> <p>1: Discreto: As flutuações têm impacto em algumas atividades, mas durante o <i>OFF</i> o paciente realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o período <i>ON</i>.</p> <p>2: Ligeiro: As flutuações têm impacto sobre muitas atividades, mas durante o <i>OFF</i>, o paciente ainda realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o estado <i>ON</i>.</p> <p>3: Moderado: As flutuações têm impacto sobre as atividades durante o <i>OFF</i> ao ponto de o paciente não realizar habitualmente algumas atividades ou não participar em algumas interações sociais que são realizadas no período <i>ON</i>.</p> <p>4: Grave: As flutuações têm impacto sobre a funcionalidade ao ponto de, durante o <i>OFF</i>, o paciente não desempenhar a maioria das atividades ou não participar na maioria das interações sociais que ocorrem durante o período <i>ON</i>.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: auto;"></div>
<p>4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS</p> <p>Instruções para o avaliador: Determine a previsibilidade do aparecimento do período em <i>OFF</i>, quer devido à dose, hora do dia, ingestão de alimentos ou outros fatores. Use a informação fornecida pelo paciente e cuidador e complemente com as suas observações. Pergunte ao paciente se consegue prever o seu aparecimento sempre num momento específico, predominantemente em um momento específico (caso em que deverá investigar mais para distinguir mínima de ligeira), aparece apenas por vezes num momento específico ou se são totalmente imprevisíveis? Restringir a percentagem permitirá que você descubra a resposta correta.</p> <p>Instruções para o paciente [e cuidador]: <i>Para alguns pacientes, os períodos difíceis ou “OFF” ocorre em momentos específicos do dia ou quando fazem atividades como comer ou exercício. Durante a última semana, soube habitualmente quando iam ocorrer estes períodos difíceis? Em outras palavras, esses períodos difíceis aparecem <u>sempre</u> num momento específico? Aparecem a <u>maioria das vezes</u> em um momento específico? Aparecem apenas <u>algumas vezes</u> num momento específico? Esses períodos são totalmente imprevisíveis?</i></p> <p>0: Normal: Sem flutuações motoras.</p> <p>1: Discreto: Períodos de <i>OFF</i> são previsíveis em todo ou quase todo o tempo (> 75%).</p> <p>2: Ligeiro: Períodos de <i>OFF</i> são previsíveis a maior parte do tempo (51-75%).</p> <p>3: Moderado: Períodos de <i>OFF</i> são previsíveis alguma parte do tempo (26-50%).</p> <p>4: Grave: Episódios de <i>OFF</i> são raramente previsíveis (\leq 25%).</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: auto;"></div>

C. DISTONIA EM "OFF"

4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF

Pontuação

Instruções para o avaliador: Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de *OFF* que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período "OFF" (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a percentagem. Se não houver períodos de *OFF*, marque 0.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem horas em "OFF" quando a sua doença de Parkinson está mal controlada. Durante estes períodos difíceis ou em "OFF", em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos?

Do total de horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?

0: Normal: Sem distonia OU SEM PERÍODO *OFF*.

1: Discreto: ≤ 25% do tempo do período *OFF*.

2: Ligeiro: 26-50% do tempo do período *OFF*.

3: Moderado: 51-75% do tempo do período *OFF*.

4: Grave: > 75% do tempo do período *OFF*.

- | | |
|---|-------|
| 1. Total Horas em <i>OFF</i> : | _____ |
| 2. Total Horas c/ Distonia: | _____ |
| 3. % Distonia <i>OFF</i> = ((2/1)*100): | _____ |

Sumário para o paciente: LER AO PACIENTE

Isto completa a minha avaliação da sua doença de Parkinson. Sei que as questões e tarefas levaram algum tempo mas pretendia ser abrangente e cobrir todas as possibilidades. Ao fazê-lo, posso ter perguntado sobre problemas que nem sequer tem, e posso ter mencionado problemas que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a cada paciente. Obrigado pelo tempo dispensado e pela atenção no preenchimento desta avaliação.

Nome do paciente ou ID do sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigator

Folha de pontuações da MDS UPDRS

1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
1.7	Problemas de sono		3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.8	Sonolência diurna		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.9	Dor e outras sensações		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.10	Problemas urinários		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.11	Problemas de obstipação intestinal		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.10	Marcha	
1.13	Fadiga		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
Parte II			3.12	Estabilidade postural	
2.1	Fala		3.13	Postura	
2.2	Saliva e baba		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.4	Tarefas para comer		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.5	Vestir		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.6	Higiene		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.7	Escrita		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.9	Virar na cama		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.10	Tremor		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.12	Marcha e equilíbrio		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.13	Bloqueios na marcha			Discinesias estiveram presentes?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3a	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Interferiram com as pontuações?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3b	Estado clínico do paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonía dolorosa do período OFF	

Anexo F – Escala de Hamilton para avaliação da depressão (HAM-D)

**ESCALA DE HAMILTON
AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 21 itens)**

1	HUMOR DEPRIMIDO 0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente	ESCORE
2	SENTIMENTOS DE CULPA 0. Ausentes 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros 2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más Acões 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras	
3	SUICÍDIO 0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte 3. Idéias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)	
4	INSÔNIA INICIAL 0. Sem dificuldade 1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora 2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites	
5	INSÔNIA INTERMEDIARIA 0. Sem dificuldade 1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)	
6	INSÔNIA TARDIA 0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama	
7	TRABALHOS E ATIVIDADES 0. Sem dificuldade 1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio	
8	RETARDO 0. Pensamento e fala normais	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve retardo durante a entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo 	
9	AGITAÇÃO <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc 2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios 	
10	ANSIEDADE PSÍQUICA <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos 	
11	ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante 	
12	SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos 	
13	SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 	
14	SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos 	
15	HIPOCONDRIA <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc 4. Idéias delirantes hipocondríacas 	
16	PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável) <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso da doença atual 2. Perda de peso definida <p>B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana 	

17	CONSCIÊNCIA DA DOENÇA 0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso 2. Nega estar doente	
18	VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0) 0. Ausentes 1. Leve 2. Grave	
19	DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias niilistas, sensações de irrealidade) 0. Ausentes 1. Leves 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes	
20	SINTOMAS PARANOIDES 0. Nenhum 1. Desconfiança 2. Idéias de referência 3. Delírio de referência e perseguição	
21	SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves	

ESCORE TOTAL = _____ PONTOS

Anexo G – Portaria nº. 228/2010 do Ministério da Saúde do Brasil

ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 228, DE 10 DE MAIO DE 2010

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 3º Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 1.016, de 23 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União Nº 248, de 24 de dezembro de 2002, Seção1, pag. 246.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE PARKINSON

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para Doença de Parkinson foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo.

Na base Medline/Pubmed and Ovid Medline: "treatment" AND "Parkinson's disease" ;"drug therapy" and "Parkinson's disease".

Na base Cochrane: "levodopa";"dopamine agonist"; "pramipexol"; "bromocriptine"; "cabergolina"; "catechol-O-methyltransferase inhibitors"; "amantadine"; "selegiline"; "anticholinergics". Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionadas para avaliação: meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos, publicados até a data limite de 31/07/2009.

2. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. É uma doença de distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes

sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade. (1)

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

Como é uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, o impacto social e financeiro é elevado, particularmente na população mais idosa. É estimado que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo cerca de 3 a 4 vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença.(5-6)

Foi somente na década de 60, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, que surgiu o primeiro tratamento com sucesso, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico na DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade por esta doença. No entanto, logo após a introdução da mesma, se tornou evidente que o tratamento por longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos que incluem flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas (78). Além disso, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência.

As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de uma maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Deste modo, existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica sintomática(4, 79):

-Levodopa standard ou com formulações de liberação controlada, associados com inibidor da levodopa descarboxilase;

- Agonistas dopaminérgicos;
- Inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B);
- Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- Anticolinérgicos;
- Antiglutamatergicos.

O objetivo inicial do tratamento da DP deveria ser reduzir a progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem induzirem o aparecimento de complicações futuras. Este protocolo não pretende propor uma maneira única de tratamento dos pacientes com a DP, mas, sim, servir de diretriz apontando para vantagens e desvantagens de diferentes opções terapêuticas disponíveis especialmente quanto à eficácia e segurança, contribuindo para o uso racional de medicamentos nesta situação clínica.

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

G 20 Doença de Parkinson

2. DIAGNÓSTICO

A evolução da doença, a gravidade e a progressão dos sintomas variam enormemente de um paciente para outro. (4) Não existe até o momento nenhum teste diagnóstico para esta doença. Embora neurologistas geralmente concordem que o diagnóstico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez roda denteadada, anormalidades posturais), uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida.

Estudos têm demonstrado as dificuldades em diferenciar, clinicamente, DP de outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se na necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como sendo portadores de DP, observou-se confirmação anatomopatológica em somente 75% dos casos.(10) No entanto, quando revisado os diagnósticos patológicos e clínicos de 143 casos vistos por neurologistas especializados em distúrbios de movimento do National Hospital for Neurology and Neurosurgery de Londres, o valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de DP aumentou para 98,6%.(11) Atualmente os critérios do Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido são os mais utilizados para o diagnóstico, conforme critérios abaixo (12).

Baseado nestes, o paciente terá diagnóstico da DP se tiver lentidão dos movimentos (bradicinesia), um dos critérios do item I e pelo menos três critérios do item III.

Critérios para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido(12):

I. Critérios necessários para diagnóstico de doença de Parkinson:

Bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas:

- a. Rigidez muscular
- b. Tremor de repouso 4-6 Hz: avaliado clinicamente
- c. Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos.

II. Critérios negativos (excludentes) para doença de Parkinson:

- a. História de AVC de repetição
- b. História de trauma craniano grave
- c. História definida de encefalite
- d. Crises oculogíricas
- e. Tratamento prévio com neurolépticos
- f. Remissão espontânea dos sintomas
- g. Quadro clínico estritamente unilateral após três anos
- h. Paralisia supranuclear do olhar
- i. Sinais cerebelares
- j. Sinais autonômicos precoces
- k. Demência precoce
- l. Liberação piramidal com sinal de Babinski
- m. Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
- n. Resposta negativa a altas doses de L-dopa
- o. Exposição a metilfeniltetraperidinium.

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

- a. Início unilateral
- b. Presença do tremor de repouso
- c. Doença progressiva
- d. Persistência da assimetria dos sintomas
- e. Boa resposta a L-dopa
- f. Presença de discinesias induzida pela L-dopa
- g. Resposta a L-dopa por 05 anos ou mais
- h. Evolução clínica de 10 anos ou mais

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Deverão ser incluídos os pacientes de acordo com os critérios para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido(12).

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Deverão ser excluídos os pacientes de acordo com os critérios para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido(12) e aqueles com contra-indicação ou intolerância a medicamento especificado neste Protocolo.

3. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com Parkinson-plus (formas de parkinsonismo atípico com outros acometimentos associados, tais como a paralisia supranuclear progressiva e a atrofia de múltiplos sistemas) poderão receber levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida quando responsivos a tais medicamentos. O tratamento será mantido somente durante a fase em que resposta clínica for observada.

4. TRATAMENTO

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

É estimada que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra situa-se ao redor de 10% ao ano.(13) Conseqüentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objetivo desejado seria reduzir ou interromper esta progressão.

Prevenção primária, antes que a DP tenha surgido, não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, a parte do envelhecimento ou transmissão genética em raras famílias. Prevenção secundária, uma vez a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a progressão, parar ou mesmo reverter à morte neuronal.

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

-PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, vários fármacos são potenciais candidatos ao papel de neuroprotetor. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar neuroproteção na DP são controversos.(9) Não existem maneiras de medir diretamente a perda neuronal in vivo, e não se tem claro como a sintomatologia se correlaciona com a morte neuronal. Além disso, é difícil separar clinicamente efeito sintomático de efeito protetor. Um desfecho clínico comumente utilizado, por exemplo, é o momento em que o paciente virgem de tratamento apresenta piora funcional e necessita da introdução de levodopa.

Selegilina e vitamina E foram estudadas com este desfecho e observou-se que a selegilina retardava a necessidade de levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como neuroproteção.(14) Entretanto, foi subseqüentemente observado que quando o tratamento com selegilina era interrompido esta diferença desaparecia, indicando que o fármaco tinha um efeito leve e não sustentado, que era, porém, grande o suficiente para retardar o início da levodopa.(15) Porém, nos estudos randomizados controlados, realizados para testar a neuroproteção na DP com medicamentos tais como vitamina E, selegilina, ou bromocriptina, observouse que nenhum deles produziu evidências definitivas para neuroproteção.(16-17)

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

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

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

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

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

A) PARA PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM SINTOMAS LEVES SEM PREJUÍZO FUNCIONAL

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

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

Tendo em vista a maior ocorrência de efeitos adversos com estes medicamentos, a levodopa é considerada como fármaco inicial especialmente nos indivíduos idosos ou com algum grau de comprometimento cognitivo nos quais deve-se tentar evitar os anticolinérgicos.

COM SINTOMAS COM PREJUÍZO FUNCIONAL

Uma vez que os sintomas produzam graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico seja necessário, tanto levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados.(21-22) Levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente rigidez e bradicinesia. Sua consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Levodopa mostrou ser mais eficaz, em estudos controlados randomizados, no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos.(17,23) Tem sido sugerido que levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença(24), porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar esta hipótese(25). Pelo contrário o estudo ELLDOPA(26) (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease) demonstra a segurança da levodopa e

desfaz as hipóteses de neurotoxicidade pela mesma. Este estudo foi composto por quatro braços (um com placebo e três com doses diferentes de levodopa - 150, 300 e 600mg). Depois de 40 semanas de tratamento e uma interrupção de duas semanas, mostrou-se uma diferença na avaliação motora favorável a qualquer das três doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados observados, concluiu-se que se é para garantir um bom controle funcional do indivíduo não se deve retardar o início da levodopa. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento das flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência das discinesias está associada principalmente com doses altas de levodopa, por isto, o ideal seria utilizar doses mais baixas.

Flutuações motoras se referem a respostas motoras flutuantes à administração da levodopa, com encurtamento da duração de seu efeito (fenômeno do wearing off) e interrupção súbita de sua ação, levando a uma situação "resposta-falta de resposta" (fenômeno on-off) ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento destes sintomas.(22) As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento.(27)

PREVENÇÃO DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS DE DISCINESIAS

Um dos benefícios teóricos dos agonistas dopaminérgicos sobre a dopamina é uma meia-vida longa, resultado em menor estimulação pulsátil dos receptores de dopamina, o que poderia reduzir o risco do desenvolvimento de discinesias e flutuações motoras. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol e cabergolina. (28-29), No entanto, estas diferenças entre esses agonistas e levodopa parecem desaparecer ao longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes acabam tendo mesma frequência de complicações motoras independente do tratamento que receberam nos primeiros anos de doenças. (30-31) Com base nestes dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens se inicie o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, pois estes apresentam um maior risco das complicações motoras com levodopa. (21-22,32) Porém, se os sintomas motores não forem adequadamente controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a levodopa deve ser logo adicionada aos mesmos.

Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados no tratamento da DP (33,37,41). Pramipexol mostrou-se superior ao placebo em ensaios clínicos bem conduzidos.

Há circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés dos agonistas dopaminérgicos(21-22): a) idade é um fator que deve ser considerado quando o tratamento com antiparkinsonianos for iniciado. Se por um lado pacientes mais jovens apresentam risco elevado de flutuações induzidas pela levodopa, pacientes acima de 70 anos possuem poucas chances de desenvolver complicações motoras pela levodopa; b) a presença de comorbidades pode também determinar a escolha do medicamento a ser adotado inicialmente. O tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado com maior número de efeitos ad-versos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural; c) a presença de prejuízo cognitivo torna a levodopa o medicamento de escolha.

O emprego de levodopa de liberação controlada, visando a obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras futuras após cinco anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão.(34-35)

A) TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON JÁ EM USO DE LEVODOPA

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

Apesar dos agonistas dopaminérgicos apresentarem diferenças farmacocinéticas e diferentes sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares.(9)

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras tornam-se freqüentes e acarretam piores funcionais aos pacientes. Elas compreendem as flutuações motoras, conhecidas como fenômenos de wearing-off e on-off, e as discinesias ou movimentos involuntários.

Vários estudos mostraram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Estudo randomizado controlado com placebo sugere que o pramipexol (36) é eficaz em reduzir o tempo em que o paciente permanece no período off. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são considerados de baixa eficácia. (9) Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, são outra categoria de medicamentos eficazes na redução das flutuações motoras.(42-43)

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

Na tabela a seguir são apresentados o resumo dos medicamentos utilizados na doença de Parkinson e seus respectivos efeitos esperados.

MEDICAMENTO	CONTROLE SINTOMÁTICO DO PARKINSONISMO	PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS	CONTROLE DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS
Levodopa/	Levodopa com eficácia	Sem evidência	A levodopa padrão é

carbidopa Levodopa/ benserazida	claramente estabelecida no controle sintomático da DP.(26)		igualmente eficaz à levodopa de liberação lenta na melhora dos sintomas motores. (34,46)
Bromocriptina	Em monoterapia na fase inicial da doença é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da DP, porém é menos eficaz que a levodopa. (17,48) Não existem evidências suficientes para comparar sua eficácia em relação aos outros agonistas dopaminérgicos. Não há evidência também para o uso combinado com levodopa em pacientes com DP estáveis iniciais sem flutuações motoras(47). Eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopaterapia com flutuações motoras(9).	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces(47)	Possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP em levodopoterapia. (47) Apresenta menor tolerabilidade que o pramipexol, devendo ser utilizada como segunda linha de agonista. Pode ser primeira escolha entre os agonistas dopaminérgicos nos indivíduos com insuficiência renal.
Pramipexol	Em monoterapia nos pacientes sem tratamento prévio é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença(23,49) Nos pacientes com doença avançada em uso de levodopa, mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras on-off e reduzindo a dose diária de levodopa necessária.(38,50) Não deve ser utilizado como primeira escolha em indivíduos idosos ou com prejuízo funcional grave ou com prejuízo cognitivo: a levodopa deve ser o medicamento de primeira linha. Pode ser utilizado como monoterapia em pacientes jovens que possuem risco maior do aparecimento de discinesias ou como medicamento associado a levodopa em pacientes com flutuações motoras, especialmente se associadas com discinesias.	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces (23)	Eficaz no controle das complicações motoras nos pacientes com DP avançada. Diminui o período off em 1 a 2 h/dia. (38,50) Pacientes com insuficiência renal optar por agonistas com metabolismo hepático.
Selegilina	Eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia.(14) Quando associada a levodopa não há dados suficientes para demonstrar sua eficácia.	Sem evidência	Não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da D P. (4 7)
Amantadina	Possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios.(47)	Sem evidência	Eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo. (44-45) Em relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.
E n t a c a p o n a / T o l c a p o n a	Eficazes no controle sintomático da doença quando usados em associação com levodopa nos pacientes sem ou com mínimas complicações motoras.(47)	Sem evidência	Quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no controle das flutuações motoras. Aumentam o período on e diminui o tempo off.(46)

9.1. FÁRMACOS

Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50mg e 250/25mg Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas 100/25mg e comprimidos de 200/50mg.

Bromocriptina: comprimidos ou cápsulas de liberação retardada de 2,5 e 5mg.

Pramipexol: comprimidos de 0,125; 0,25 e 1mg.

Amantadina: comprimidos de 100mg.

Biperideno: comprimidos de 2mg e comprimidos de liberação controlada de 4mg. Triexifenidil: comprimidos de 5mg. Selegilina: comprimidos de 5 e 10mg.

Tolcapona: comprimidos de 100mg.

Entacapona: comprimidos de 200mg.

9.1. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

LEVODOPA: a dose recomendada inicial de levodopa é de 250/25mg/dia (levodopa/carbidopa) ou 200/50mg/dia (levodopa/benserazida) divididas em pelo menos duas administrações. As doses vão sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600- 750mg/dia de levodopa.

BROMOCRIPTINA: a dose recomendada é de 7,5 mg/dia e pode ser progressivamente aumentada até o máximo de 70mg/dia, conforme a resposta terapêutica e tolerabilidade. (47)

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

AMANTADINA: iniciar com 100mg/2x/dia; aumentar, se necessário, até 400mg/dia. Não descontinuar abruptamente, retirar gradualmente em 1-2 semanas.

BIPERIDENO E TRIEXIFENIDIL: Triexifenidil iniciar com doses de 0,5 a 1mg/dia podendo ser aumentada até 15mg/dia. A dose terapêutica do biperideno situa-se entre 2 e 8mg/dia. O tratamento com anticolinérgico não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

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

TOLCAPONA E ENTACAPONA: a dose de tolcapona recomendada é de 100mg 3 vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 600mg. A dose de entacapona recomendada é de 200mg, 4 a 10 vezes ao dia.

COMBINAÇÃO DE FÁRMACOS:

Na doença de Parkinson freqüentemente é necessário a utilização de combinação de fármacos de diferentes classes para o melhor controle dos sintomas. As combinações mais freqüentemente utilizadas são as seguintes: (8, 51 - 52)

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

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

- Associação de inibidores da COMT à levodopa: os inibidores da COMT sempre devem ser utilizados associados a levo-dopa. Os mesmo não possuem efeito antiparkinsoniano se utilizados sem levodopa.

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

- Associação de amantadina a levodopa: a amantadina, além da possibilidade de seu uso em monoterapia na fase inicial da doença, é utilizada em pacientes com flutuações motoras e discinesias pelo seu efeito de melhora das discinesias.

- Associação de inibidores da MAO (selegilina) à levodopa: também utilizado para aumentar a biodisponibilidade da levodopa na presença de flutuações motoras.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

10. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida.

11. MONITORIZAÇÃO

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

Os efeitos colaterais mais comuns para levodopa em curto prazo são náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, hipotensão postural, insônia, agitação. Em longo prazo ocorrem as flutuações motoras e discinesias.

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

Para o pramipexol, os efeitos adversos gerais são náuseas, vômitos, anorexia, hipotensão postural, edema, tontura, alucinações, delírios, sonolência excessiva diurna, e transtornos do impulso (jogo patológico, hipersexualidade e outras formas de compulsões). Na presença de alucinações, sonolência excessiva diurna e transtornos do impulso recomendam-se reduzir as doses ou até retirar o medicamento em casos mais sérios.

Para amantadina, os efeitos adversos mais freqüentes são alucinações visuais, confusão mental, insônia, alterações do sono como pesadelos, lívado reticular e edema dos membros inferiores. Deve-se ter cuidado na administração da amantadina em pacientes que apresentam função renal alterada, pois 90% da sua excreção é pela urina.

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

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

10. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner, C., J. Hubble, and P. Chan, Epidemiology and genetics of Parkinson's disease, in Movement Disorders: Neurologic principles and Practice, K.W. Watts RL, Editor. 1996, McGraw-Hill: New York p. 137-152.
2. Paulson, H. and M. Stern, Clinical manifestations of Parkinson's disease, in Movement Disorders: Neurologic principles and Practice, K.W. Watts RL, Editor. 1996, McGraw-Hill: New York p. 183-200.
3. Braak, H., et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003. 24(2): p. 197
4. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, Parkinson's disease. *Lancet*, 2009. 373(9680): p. 2055-66.
5. Dodel, R.C., et al., Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1998. 13(2): p. 249-54.
6. Siderowf, A.D., R.G. Holloway, and M.B. Stern, Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. *Mov Disord*, 2000. 15(3): p. 439-45.
7. Lang, A.E., When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*, 2009. 72(7 Suppl): p. S39-43.
8. Olanow, C.W., M.B. Stern, and K. Sethi, The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 2009. 72(21 Suppl 4): p. S1-136.
9. Rascol, O., et al., Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*, 2002. 359(9317): p. 1589-98.
10. Hughes, A.J., et al., What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 1992. 42(6): p. 1142-6.
11. Hughes, A.J., et al., The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 2002. 125(Pt 4): p. 861-70.
12. Hughes, A.J., 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): p. 181-4.

6. Morrish, P.K., et al., Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with (18F)dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64(3): p. 314-9.
7. The_Parkinson_Study_Group, Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1989. 321(20): p. 1364-71.
8. The_Parkinson_Study_Group, Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*, 1993. 328(3): p. 176-83.
9. Olanow, C.W., et al., The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1995. 38(5):p. 771-7.
10. Parkinson's_Disease_Research_Group_in_the_United_Kingdom, Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. *BMJ*, 1993. 307(6902): p. 469-72.
11. The_Parkinson_Study_Group, A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*, 2002. 59(12): p. 1937-43.
12. Olanow, C.W., et al., A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2009. 361(13): p. 1268-78.
13. Rascol, O., et al., Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005. 365(9463): p. 947-54.
14. Miyasaki, J.M., et al., Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002. 58(1): p. 11-7.
15. Koller, W.C., Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*, 2002. 58(4 Suppl 1): p. S79-86.
23. Parkinson_Study_Group, Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA*, 2000. 284(15): p. 1931-8.
24. Fahn, S., Is levodopa toxic? *Neurology*, 1996. 47(6 Suppl 3): p. S184-95.
25. Agid, Y., et al., Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord*, 1999. 14(6): p. 911-3.
26. Fahn, S., et al., Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2004. 351(24): p. 2498-508.
27. Kostic, V., et al., Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 1991. 41(2 (Pt 1)): p. 202-5.
28. Rascol, O., et al., A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 342(20): p. 1484-91.
29. Rinne, U.K., et al., Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs*, 1998. 55 Suppl 1: p. 23-30.
30. Hauser, R.A., et al., Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*, 2007. 22(16): p. 2409-17.
31. Katzenschlager, R., et al., Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*, 2008. 71(7): p. 474-80.
32. Silver, D.E. and S. Ruggieri, Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology*, 1998. 50(6 Suppl 6): p. S18-22; discussion S44-8.
33. Barone, P., et al., Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*, 1999. 53(3): p. 573-9.
34. Block, G., et al., Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol*, 1997. 37(1): p. 23-7.
35. Koller, W.C., et al., Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*, 1999. 53(5): p. 1012-9.
36. Guttman, M., Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*, 1997. 49(4): p. 1060-5.
37. Hutton, J.T., et al., Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 1996. 46(4): p. 1062-5.
38. Pinter, M.M., O. Pogarell, and W.H. Oertel, Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 66(4): p. 436-41.

24. Adler, C.H., et al., Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. Arch Neurol, 1998. 55(8): p. 1089-95.
25. Rinne, U.K., et al., Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. Neurology, 1998. 51(5): p. 1309-14.
26. Waters, C.H., et al., Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. Neurology, 1997. 49(3): p. 665-71.
27. Kurth, M.C., et al., Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. Neurology, 1997. 48(1): p. 81-7.
28. Ruottinen, H.M. and U.K. Rinne, Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. 60(1): p. 36-40.
29. Snow, B.J., et al., The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Neuropharmacol, 2000. 23(2): p. 82-5.
30. Verhagen Metman, L., et al., Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology, 1998. 50(5): p. 1323-6.
31. Dupont, E., et al., Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. Acta Neurol Scand, 1996. 93(1): p. 14-20.
47. Movement Disorders Society (Task Force Commission), Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. Mov Disord, 2002. 17 Suppl 4: p. S1-166.
48. Staal-Schreinemachers, A.L., et al., Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 1986. 36(2): p. 291-3.
49. Shannon, K.M., J.P. Bennett, Jr., and J.H. Friedman, Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. Neurology, 1997. 49(3): p. 724-8.
50. Lieberman, A., et al., A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. Neurology, 1998. 51(4): p. 1057-62.
51. Pahwa, R., 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): p. 983-95.
52. Goetz, C.G., et al., Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. Mov Disord, 2005. 20(5): p. 523-39.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Amantadina, Bromocriptina, Entacapon, Pramipexol, Tolcapona, Triexifenidil, Selegilina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos, bromocriptina, pramipexol, amantadina, Triexifenidil, selegilina, entacapon e tolcapona, indicados para o tratamento da doença de Parkinson.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

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

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso destes medicamentos na gravidez, portanto, caso engravide, não interrompa o tratamento e avise imediatamente o médico;
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou componentes da formulação;
- efeitos adversos que podem ocorrer com medicamentos:

Amantadina: náuseas, perda de apetite, tontura, insônia, nervosismo, agitação, dificuldade de concentração, dores de cabeça, perda de memória, alteração da concentração, depressão, pesadelos, risco de suicídio, constipação, boca

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O tratamento constará de um ou mais dos seguintes me-

dicamentos:

Amantadina
Bromocriptina
Entacapona
Pramipexol
Selegilina
Tolcapona
Triexifenidil

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

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

Anexo H – Portaria Conjunta nº. 10/2017 do Ministério da Saúde

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº228/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 42-45 e republicada no Diário Oficial da União – DOU nº 165, de 27 de agosto de 2010.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE PARKINSON

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade (1).

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

Por ser uma doença progressiva que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, a DP tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de três a quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença (5, 6).

Somente na década de 1960, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, surgiu o primeiro tratamento com sucesso, que abriu caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico da DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade pela doença. No entanto, logo após a introdução do medicamento, tornou-se evidente que o tratamento por um longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos, como flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas (7, 8). Além disso, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência.

As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel-chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Existem atualmente vários modos de intervenção medicamentosa para o controle dos sintomas (4, 7-9):

- levodopa *standard* ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase;
- agonistas dopaminérgicos;
- inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B);

- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- anticolinérgicos; e
- antilutamatérgicos.

O objetivo inicial do tratamento deve ser a redução da progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras. (7-9)

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

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

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

- G20 Doença de Parkinson

2. DIAGNÓSTICO

A evolução, a gravidade e a progressão dos sintomas da DP variam enormemente de um paciente para outro (4). Até o momento não se dispõe de exame ou teste diagnóstico para essa doença. Embora neurologistas geralmente concordem que o diagnóstico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais [tremor de repouso, bradicinesia, rigidez plástica (com presença de roda dentada), anormalidades posturais], uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida. (4)

Estudos têm demonstrado as dificuldades na diferenciação clínica entre a DP e outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se à necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como doentes de DP, houve confirmação anátomo-patológica em somente 75% dos casos (10). No entanto, quando revisados os diagnósticos patológicos e clínicos de 143 casos vistos por neurologistas especializados em distúrbios de movimento do *National Hospital for Neurology and Neurosurgery*, de Londres, o valor preditivo positivo do diagnóstico clínico aumentou para 98,6% (11). Atualmente, os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido são os mais utilizados para o diagnóstico (12).

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

a) Critérios necessários para diagnóstico de DP:

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

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

- história de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição;

- história de trauma craniano grave;
- história definida de encefalite;
- crises oculogíricas;
- tratamento prévio com neurolépticos;
- remissão espontânea dos sintomas;
- quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos;
- paralisia supranuclear do olhar;
- sinais cerebelares;
- sinais autonômicos precoces;
- demência precoce;
- liberação piramidal com sinal de Babinski;
- presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante;
- resposta negativa a altas doses de levodopa;
- exposição ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP).

a) Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico):

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

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os critérios para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (12), conforme descrito no item 3 DIAGNÓSTICO, acima.

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

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

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

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

- Comorbidades cardiovasculares, oncológicas de mau prognóstico, cerebrovasculares e infecções ativas; **ou**
- Parkinsonismo-*plus*; **ou**
- Tempo de início dos sintomas menor que cinco anos. Exceções podem ser consideradas no caso de tremores incapacitantes não responsivos ao tratamento medicamentoso; **ou**
- Significativa atrofia cerebral, doença microangiopática significativa ou outras lesões estruturais significativas no exame de imagem; **ou**
- Déficits cognitivos relevantes, demência, depressão maior, doença psiquiátrica grave não controlada ou sintomas psicóticos atuais ou passados espontâneos ou induzidos por levodopa. Embora a presença de sintomas psicóticos seja um critério de exclusão para cirurgia, eles não são caracterizados como um critério de exclusão se ocorrerem isoladamente na vigência de um quadro de intercorrência clínica (*delirium*) ou induzidos por fármacos comumente relacionados como indutores de psicose, tais como os anticolinérgicos.]

6. TRATAMENTO

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

Estima-se que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância *nigra* se situe ao redor de 10% ao ano (22). Consequentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objetivo desejado é reduzir ou interromper essa progressão. (7-9)

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

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

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

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

6.1 PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, diversos fármacos são potenciais candidatos ao papel de neuroprotetores ou modificadores do curso clínico. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar a modificação do curso da doença são controversos(9). Não há como medir diretamente a perda neuronal *in vivo*, e não se sabe claramente qual a correlação da sintomatologia com a morte neuronal. Além disso, é difícil separar clinicamente efeito sintomático de efeito protetor. Um desfecho clínico comumente utilizado, por exemplo, é o momento em que o paciente virgem de tratamento apresenta piora funcional e necessita da introdução de levodopa. (9).

As selegilina (inibidor da MAO-B) e vitamina E foram estudadas com esse desfecho e se verificou que a selegilina retardava a necessidade da levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como modificador de curso clínico (23). Entretanto, foi subsequentemente observado que, quando o tratamento com selegilina era interrompido, essa diferença desaparecia, o que indicou que o fármaco tinha um efeito leve e não sustentado, mas que era suficientemente grande para retardar o início da administração de levodopa (24). Porém, nos estudos randomizados e controlados realizados para testar a neuroproteção na DP com medicamentos como vitamina E, selegilina ou bromocriptina, constatou-se que nenhum deles produziu evidências definitivas para modificar o curso clínico (25, 26).

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

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

6.2 TRATAMENTO SINTOMÁTICO

É recomendável instituir o tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada por sintomas parkinsonianos também devem receber tratamento sintomático. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada em bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos. (7-9)

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

6.2.1 Pacientes com DP em fase inicial

Sintomas leves sem prejuízo funcional

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

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

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

Sintomas com prejuízo funcional

Se os sintomas produzirem graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico for necessário, tanto a levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados (32, 33). A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente a rigidez e a bradicinesia. A consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Em estudos randomizados e controlados, a levodopa mostrou ser mais eficaz no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos (26, 34). Foi sugerido que a levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância *nigra* e, portanto, aumentar a progressão da doença (35). Porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar essa hipótese (36). Pelo contrário, o estudo ELLDOPA - *Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease* (37) demonstrou a segurança da levodopa e desfez as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Esse estudo foi composto por quatro braços (um com placebo e três com doses diferentes de 150 mg, 300mg e 600 mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de 2 semanas, observou-se diferença na avaliação motora favorável a qualquer das três doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que, se o objetivo é garantir um bom controle funcional do indivíduo, não se deve retardar o início da levodopa. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa. Por isso, o ideal seria empregar doses mais baixas.

“Flutuações motoras” se referem a respostas motoras flutuantes à administração de levodopa, com encurtamento da duração de seu efeito (fenômeno do *wearing off*) e interrupção súbita de sua ação, levando a uma situação “resposta-falta” (fenômeno *on-off*) de resposta ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento desses sintomas (33). As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento (38).

Prevenção de flutuações motoras e discinesias

Um dos benefícios teóricos dos agonistas dopaminérgicos sobre a dopamina é uma meia-vida longa, resultando em menor estimulação pulsátil dos receptores de dopamina, o que poderia reduzir o risco do desenvolvimento de discinesias e flutuações motoras. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol e cabergolina (39, 40). No entanto, essas diferenças entre agonistas e levodopa parecem desaparecer em longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes acabam tendo a mesma frequência de complicações motoras independentemente do tratamento que receberam nos primeiros anos da doença (41, 42). Com base nesses dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens iniciem o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, por apresentarem um maior risco de complicações motoras com levodopa. Porém, se os sintomas motores não forem bem controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a levodopa deve ser logo adicionada. (32, 33, 43)

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

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

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

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

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

- Presença de prejuízo cognitivo: a levodopa é o medicamento de escolha.

O emprego de levodopa de liberação controlada, visando à obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras futuras após 5 anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão (45).

6.2.2 Paciente com DP em fase avançada

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

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

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

Tratamento das complicações motoras

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras tornam-se frequentes e acarretam piores funcionais aos pacientes. Elas compreendem as flutuações motoras, conhecidas como fenômenos de *wearing-off* e *on-off*, e as discinesias ou movimentos involuntários.

Vários trabalhos mostraram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Um estudo randomizado controlado por placebo sugere que o pramipexol (54, 63) é eficaz em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece no período *off*. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são considerados de baixa eficácia (9). Os inibidores da COMT - tolcapona e entacapona - são

outra categoria de medicamentos eficazes na redução das flutuações motoras (64-66). Para o controle das discinesias induzidas pela levodopa, o objetivo é reduzi-las sem piora do quadro motor. Para isso, a alternativa é associar um agonista dopaminérgico e reduzir a dose de levodopa. A amantadina é outra opção por ser um medicamento comprovadamente eficaz em controlar discinesias (58, 67).

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

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

Cirurgia na DP

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

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

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

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

Tratamento dos sintomas psicóticos

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

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

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

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

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

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

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

6.3 FÁRMACOS

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

6.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

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

- Levodopa/benserazida: a dose recomendada é de 200/50 mg por dia, dividida em pelo menos duas administrações. As doses vão sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/dia de levodopa. Dependendo da tolerância e resposta clínica a dose pode ser aumentada até o máximo de 2.000 mg/dia. A levodopa/benserazida é disponibilizada em diferentes formulações. A forma de comprimido padrão é de 100/25 e 200/50. Esta apresentação apresenta início de ação em torno de 20-40 minutos e duração de 2 a 4 horas; a forma em cápsula apresenta um início de ação de 30-60 minutos e duração de 3 a 6 horas. A forma dispersível para diluição em água possui início de ação mais rápido (10-20 minutos) e menor duração (0,5-1 hora). Apesar destas variabilidades farmacocinéticas, não há evidências clínicas (estudos clínicos) que mostrem de forma convincente superioridade entre as apresentações. A apresentação dispersível é uma forma útil em pacientes com disfagia ou sonda de alimentação enteral.

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

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

cada 5-7 dias sucessivamente para 0,75 mg/dia; 1,5 mg/dia; 2,25 mg/dia; 3 mg/dia; 3,75 mg/dia; 4,5 mg/dia.

- Amantadina: a dose inicial recomendada é de 100 mg, duas vezes/dia; aumentar, se necessário, até 400 mg/dia. Não suspender abruptamente. A retirada deve ser gradual, em 1-2 semanas.
- Biperideno: a dose terapêutica situa-se entre 2 mg/dia e 8 mg/dia, iniciando com 1 mg, duas vezes/dia. Não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.
- Triexifenidil: a dose inicial recomendada é de 0,5 mg a 1 mg, 2 vezes/dia, com incrementos a cada 3-5 dias até atingir 2 mg, três vezes/dia. A dose máxima diária é de 15 mg/dia, mas a maioria dos pacientes se beneficia com esquemas de até 10 mg/dia. Não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.
- Selegilina: a dose recomendada é de 5 mg a 10 mg, uma vez/dia.
- Tolcapona: a dose recomendada é de 100 mg, três vezes/dia, sendo a dose diária máxima recomendada de 600 mg.
- Entacapona: a dose recomendada é de 200 mg, quatro a dez vezes/dia. A dose diária máxima recomendada é de 2.000 mg.
- Clozapina: dose inicial: 12,5 mg/dia. Incremento de 25 mg a cada 2 dias. Aumento da dose conforme resposta clínica. Faixa de dose para controle da psicose na DP em torno de 50 mg/dia, embora em casos na qual o controle não seja adequado serão necessárias doses mais elevadas, com máximo de 900 mg/dia.
- Rasagilina: a dose recomendada é de 1 mg, uma vez/dia.

Combinação de fármacos antiparkinsonianos

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

- Associação de anticolinérgicos: presença de tremor refratário a levodopa ou agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contraindicações para uso dos mesmos.
- Associação de agonistas dopaminérgicos a levodopa: no momento que começam a ocorrer flutuações motoras, a associação de um agonista dopaminérgico (medicamento com meia-vida superior à da levodopa) pode auxiliar no controle das flutuações.
- Associação de inibidor da COMT a levodopa: os inibidores da COMT sempre devem ser utilizados com essa associação, pois não possuem efeito antiparkinsoniano se usados sem levodopa.
- Associação de agonista dopaminérgico a levodopa com inibidor da COMT: pacientes com flutuações motoras graves não controladas com nenhum dos esquemas acima.
- Associação de amantadina a levodopa: a amantadina, além da possibilidade de seu uso em monoterapia na fase inicial da doença, é utilizada em pacientes com flutuações motoras e discinesias por melhorar esses sintomas.
- Associação da rasagilina e levodopa: a rasagilina aumenta a biodisponibilidade da levodopa, e estudos mostram que esta associação é eficaz no controle das flutuações motoras da DP.
- Associação da selegilina e levodopa: esta associação tem sido utilizada por efeito de classe (inibidor da MAO-B) da selegilina. No entanto, ao contrário da rasagilina, não há estudos randomizados controlados que avaliem a eficácia da mesma no controle das flutuações motoras.

Em caso de uso da clozapina, como já mencionado previamente, medicamentos como anticolinérgicos, amantadina, inibidores da MAO-B, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT devem ser retirados ou reduzidos, seguindo a ordem dos medicamentos listados, na tentativa de melhorar o estado mental, e não por haver contraindicação absoluta de associação de medicamentos. (58)

6.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A DP é uma doença de caráter progressivo e irreversível e, portanto, necessita de tratamento contínuo. À medida que a doença avança, aumenta o risco de aparecimento de demência e psicose associada ao tratamento. Nessa situação, deve-se manter as menores doses possíveis de levodopa capazes de controlar os sintomas motores. (58)

6.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida.

7. MONITORIZAÇÃO

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

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

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

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

Com o uso da amantadina, os efeitos adversos mais frequentes são alucinações visuais, confusão mental, insônia, alterações do sono como pesadelos, lívido reticular e edema dos membros inferiores. Deve-se ter cuidado na administração da amantadina em pacientes que apresentem função renal alterada, pois 90% da sua excreção ocorre pela urina.

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

Com o uso de selegilina, os efeitos adversos (além de 1%) incluem fraqueza, náusea, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente (aquém de 1%) podem ocorrer hipertensão, palpitação, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, *rash*, fotossensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, noctúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coreia, discinesias e visão borrada. A inibição da MAO tem um potencial de alterar o metabolismo da serotonina e induzir ao aparecimento de uma “síndrome serotoninérgica”, sendo recomendado que seja evitada a associação de selegilina com inibidores seletivos da recaptção de serotonina e antidepressivos tricíclicos.

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

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

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

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

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

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

07.02.01.015-4 - Gerador p/ estimulação cerebral

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

04.03.08.001-0 - Implante de eletrodo para estimulação cerebral

9. CENTROS DE REFERÊNCIA

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

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner C, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: *Movement Disorders: Neurologic principles and Practice*. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill. 1997. p. 137-52.
2. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: *Movement Disorders: Neurologic principles and Practice*. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 183-200.
3. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
4. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
5. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(2):249-54.
6. Siderowf AD, Holloway RG, Stern MB. Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. *Mov Disord*. 2000;15(3):439-45.
7. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*. 2009;72(7 Suppl):S39-43.
8. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
9. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*. 2002;359(9317):1589-98.
10. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-6.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
12. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
13. Rezaei AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limousin P, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S197-218.
14. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):522-9.
15. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1154-61.
16. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord*. 2006;21(Suppl 14):S171-96.
17. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(11):1695-705.
18. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-34.

19. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 2006;21(Suppl 14):S305-27.
20. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord.* 2000;15(1):136-9.
21. Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. *Neurology.* 2006;66(12):1799-800.
22. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):314-9.
23. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1364-71.
24. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83.
25. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995;38(5):771-7.
26. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. *BMJ.* 1993;307(6902):469-72.
27. Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: A review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res.* 2013;74:78-86.
28. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002;59(12):1937-43.
29. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268-78.
30. Hauser RA, Ablner V, Eyal E, Eliaz RE. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int J Neurosci.* 2016;126(10):942-6.
31. Hauser RA, Eliaz R, Eyal E, Ablner V, Schilling T. Symptomatic efficacy of rasagiline in early PD: a metaanalysis [abstract]. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22:e91.
32. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2002;58(1):11-7.
33. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58(4 Suppl 1):S79-86.
34. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA.* 2000;284(15):1931-8.
35. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology.* 1996;47(6 Suppl 3):S184-95.
36. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord.* 1999;14(6):911-3.
37. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508.
38. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology.* 1991;41(2 (Pt 1)):202-5.
39. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91.

40. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs*. 1998;55 Suppl 1:23-30.
41. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-17.
42. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008;71(7):474-80.
43. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(6 Suppl 6):S18-22; discussion S44-8.
44. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):573-9.
45. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol*. 1997;37(1):23-7.
46. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*. 1999;53(5):1012-9.
47. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology*. 1997;49(2):393-9. Erratum in *Neurology* 1997;49(5):1484.
48. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: a 12-month experience. Ropinirole Study Group. *Arch Neurol*. 1998;55(9):1211-6.
49. Giladi N, Borojerd B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord*. 2007;22(16):2398-404.
50. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003;60(12):1721-8.
51. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Borojerd B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(4):272-6.
52. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997;49(4):1060-5.
53. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, Pahwa R, Hurtig HI, Stern MB, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46(4):1062-5.
54. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4):436-41.
55. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol*. 1998;55(8):1089-95.
56. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology*. 1998;51(5):1309-14.

57. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*. 1998;50(5 Suppl 5):S39-45.
58. Tarsy D. Management nonmotor symptoms in Parkinson disease [Internet]. UpToDate; 2017. [acesso em 07/02/2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease>
59. Thorlund K, Wu P, Druyts E, Eapen S, Mills EJ. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:767-76.
60. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007;68(16):1262-7.
61. LeWitt PA, Boroojerdi B, Surmann E, Poewe W. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(7):1069-81.
62. Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2014;261(10):1887-93.
63. Shannon KM, Bennett JP Jr., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997;49(3):724-8.
64. Kurth M, Adler C, Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*. 1997;48(1):81-7.
65. Ruottinen H, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):36-40.
66. Kuoppamäki M, Vahteristo M, Ellmén J, Kieburtz K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(4):239-47.
67. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82-5.
68. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005;365(9463):947-54.
69. Cai JP, Chen WJ, Lin Y, Cai B, Wang N. Safety and efficacy of rasagiline in addition to levodopa for the treatment of idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Neurol*. 2015;73(1-2):5-12.
70. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(3):709-18.
71. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg*. 2005;103(6):956-67.
72. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2016;11:777-86.

73. Arnaout M, Negida A, El Ashal G, Fouada S, Ghanem E, El Ghonemy S. Meta-analysis comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease [abstract]. *Int J Surg*. 2015;23 Suppl 1:S78.
74. Tagliati M, Pecoraro V, Rengo G, Motto C, Moja L, Pagano G. Globus pallidus vs subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease: A meta-analysis [abstract]. *Neurol*. 2014;10 Suppl:P7.057.
75. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, 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;25(5):578-86.
76. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2014;261(11):2051-60.
77. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):581-91.
78. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):67-81.
79. Ives N, Patel S, Stowe R, Williams A, Rick C, Wheatley K. Meta-analysis of DBS surgery in patients with advanced Parkinson's disease [abstract]. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 2:S127.
80. Kleiner-Fisman G1, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.
81. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, 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):2240-9.
82. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
83. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(1):63-73.
84. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(8):938-42.
85. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55(6):789-94.
86. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):438-45.
87. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002;17(5):1031-5.
88. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord*. 2000;15(2):301-4.
89. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord*. 2000;15(6):1230-7.
90. Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(3):364-9.

91. Shiah IS, Lin CL, Mao WC, Luu SU. Ziprasidone in the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Eur Psychiatry*. 2006;21(8):578-9.
92. López-Meza E, Ruiz-Chow A, Ramirez-Bermudez J. Aripiprazole in psychosis associated with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(3):421-2.
93. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(12):2078-81.
94. Wolters EC, Hurwitz TA, Mak E, Teal P, Peppard FR, Remick R, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology*. 1990;40(5):832-4.
95. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet*. 1999;353(9169):2041-2.
96. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-63.
97. Ondo WG, Tintner R, Voung KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):958-63.
98. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007;22(3):313-8.
99. Staal-Schreinemachers AL, Wesseling H, Kamphuis DJ, vd Burg W, Lakke JP. Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1986;36(2):291-3.
100. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van Hilten, Wheatley K, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007166.
101. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005;20(5):523-39.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

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

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

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

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

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

- Os riscos na gravidez ainda não estão bem estabelecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;
- São contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou a componentes da formulação;
- **Efeitos adversos da levodopa/carbidopa e levodopa/benserazida:** aumento dos movimentos do corpo não usuais, dificuldade para evacuar, perda de peso, dor no peito, falta de ar, pesadelos, esquecimentos, náusea, vômitos, diarreia, reações alérgicas de pele e vermelhidão da face;
- **Efeitos adversos da bromocriptina:** náusea, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite, nariz entupido, tonturas ao levantar, alterações dos batimentos do coração, inchaço de pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, problemas nos pulmões;
- **Efeitos adversos do pramipexol:** cansaço, fraqueza, movimentos do corpo não usuais, alucinações, insônia, náusea, vômito, esquecimento, confusão, tonturas ao levantar, visão dupla, dificuldade para engolir, febre, aumento da frequência urinária, dor muscular ou nas juntas, reações paranoides (como medo e desconfiança), constipação, secura na boca, sonhos anormais, perda de apetite, perda de peso, diminuição do apetite sexual, rinite, reações alérgicas de pele. Efeitos adversos menos frequentes incluem dificuldade para respirar, inchaço nos braços e pernas e perda de controle para urinar;
- **Efeitos adversos da amantadina:** náusea, perda de apetite, tontura, insônia, nervosismo, agitação, dificuldade de concentração, dor de cabeça, perda de memória, alteração da concentração, depressão, pesadelos, risco de suicídio, constipação, boca seca, diarreia, fadiga, sonolência, irritação nos olhos, aumento dos movimentos do corpo, respiração curta, aumento da pressão arterial, palpitação, retenção urinária, alergias de pele, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, febre, inchaço nos tornozelos, problemas no coração, tontura ao levantar. Efeitos adversos mais raros incluem euforia, diminuição do apetite sexual, vômitos e cansaço;
- **Efeitos adversos do biperideno e triexifenidil:** reações alérgicas na pele, confusão, problemas na visão, prisão de ventre, dificuldade ou dor para urinar, boca seca, sensibilidade aumentada dos olhos à luz, náusea, vômitos. Reações menos frequentes ou raras incluem dor de cabeça, perda de memória, nervosismo, cansaço, tontura ao levantar, dor de estômago, inflamação da boca ou língua, dificuldade para dormir;
- **Efeitos adversos da selegilina:** aumento dos movimentos não usuais do corpo, dor no peito, alterações nos batimentos do coração, dificuldade para respirar, inchaço, alucinações, desorientação, agitação, nervosismo, ansiedade, dor de cabeça, aumento da pressão arterial, tontura ao levantar, prisão de ventre, diarreia, dificuldade ou dor para urinar, sangramento gastrointestinal, fezes escurecidas, dor intensa no estômago, alteração de comportamento, irritabilidade, perda de apetite, perda de peso, reações alérgicas de pele, cansaço, fraqueza,

bruxismo (ranger dos dentes), dor abdominal, secura na boca, náusea, vômitos. Efeitos mais raros incluem ansiedade, nervosismo, contração involuntária na face, problemas de visão, calafrios, câibras, formigamentos, aumento da sensibilidade à luz;

- **Efeitos adversos da tolcapona:** dor abdominal, perda de apetite, diarreia, alucinações, dor de cabeça, insônia, náusea, vômitos, infecções do trato respiratório, confusão, dor no peito, fadiga, hiperatividade, perda do equilíbrio, sintomas gripais, prisão de ventre, aumento do suor, secura da boca, azia, gases, descoloração da urina, febre. Efeitos mais raros incluem agitação, dor nas juntas, diminuição da pressão arterial, irritabilidade, problemas no fígado, olhos e pele amarelados, dificuldade de pensamento ou concentração, câibras, formigamentos, coceiras, infecções do trato urinário, síndrome neuroléptica maligna (dificuldade para respirar, taquicardia, febre alta, pressão arterial irregular, perda do controle para urinar);
- **Efeitos adversos da entacapona:** alucinações, aumento dos movimentos do corpo, infecções, febre, tosse, dor ou dificuldade para urinar, cansaço, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, náusea, agitação, nervosismo, ansiedade, respiração curta, boca seca, azia, gases, vômito, sonolência, descoloração da urina. Efeitos adversos mais raros incluem confusão mental e problemas nos pulmões e nos músculos (rabdomiólise);
- **Efeitos adversos da clozapina:** aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náusea, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia);
- **Efeitos adversos da rasagilina:** diminuição do apetite, diminuição do peso, dor abdominal, constipação, náusea e vômitos, boca seca, dor nas juntas, quedas, alergias na pele cutâneo, alucinação e movimentos anormais.
- O risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de medicamentos.

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

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

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

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

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

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	

Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

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

APÊNDICE 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1) BUSCAS ANTERIORES

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da doença de Parkinson, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo. Foram analisados todos os estudos disponíveis e foram selecionados para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos publicados até 31/07/2009. Na base MEDLINE/PubMed and Ovid/MEDLINE, foram utilizadas as seguintes combinações de termos MESH: *"treatment" AND "Parkinson's disease"* e *"drug therapy" AND "Parkinson's disease"*. Na base Cochrane, a busca foi realizada com os termos *"levodopa"*, *"dopamine agonist"*, *"pramipexole"*, *"bromocriptine"*, *"cabergoline"*, *"catechol-O-methyltransferase inhibitors"*, *"amantadine"*, *"selegiline"* e *"anticholinergics"*.

2) BUSCA ATUAL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE 2

Tabela 1 - Medicamentos e efeitos esperados

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

<p>Pranipexol</p>	<p>Em monoterapia em pacientes sem tratamento prévio, é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença(23,49). Em pacientes com doença avançada em uso de levodopa, mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras <i>on-off</i> e reduziu a dose diária de levodopa necessária(39,49). Não deve ser utilizado como primeira escolha em indivíduos idosos ou com prejuízo cognitivo ou funcional grave; a levodopa deve ser o medicamento de primeira linha. Pode ser utilizado como monoterapia em pacientes jovens com risco maior de aparecimento de discinesias ou como medicamento associado a levodopa em pacientes com flutuações motoras, especialmente se associadas a discinesias.</p>	<p>Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces(23).</p>	<p>Eficaz no controle das complicações motoras em pacientes com DP avançada. Diminui o período <i>off</i> em 1 a 2 h/dia(39,49). Em pacientes com insuficiência renal, optar por agonistas cujo metabolismo é hepático.</p>
<p>Selegilina</p>	<p>É eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia(14) na fase inicial.</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da DP(48).</p>
<p>Amantadina</p>	<p>É possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto em associação a anticolinérgicos ou levodopa, especialmente na fase inicial. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios em fases avançadas, no tratamento das discinesias.</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Eficaz na redução das discinesias em curto prazo, mas os dados são inadequados para avaliação desse benefício em longo prazo(44,45). Com relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.</p>
<p>Tolcapona/Entacapona</p>	<p>São eficazes no controle sintomático da doença quando usadas em associação com levodopa em pacientes sem ou com mínimas complicações motoras(48).</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no controle das flutuações motoras. Aumentam o período <i>on</i> e diminuem o período <i>off</i>(46).</p>
<p>Biperideno/Triexifenidil</p>	<p>Controlam sintomas iniciais em pacientes jovens, especialmente quando o tremor é a manifestação predominante(21).</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Não devem ser utilizados em idosos ou pacientes com prejuízo cognitivo.</p>
<p>Rasagilina</p>	<p>É eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia na fase inicial.</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Administradas com levodopa é eficaz no controle das flutuações motoras. Aumentam o período <i>on</i> e diminuem o período <i>off</i>.</p>