

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Medicamentos utilizados no controle da Doença de Parkinson

Melany Natuane de Carvalho e Silva

Porto Alegre, Julho de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Medicamentos utilizados no controle da Doença de Parkinson

Melany Natuane de Carvalho e Silva

Prof. Dr. Paulo Eduardo Mayorga Borges

Prof^a. Dr^a. Cássia Virginia Garcia

Porto Alegre, Julho de 2018.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	05
2. OBJETIVOS.....	09
3. METODOLOGIA.....	10
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO.....	56
7. REFERÊNCIAS.....	57

Resumo

A doença de Parkinson é relativamente comum, com grande impacto social e econômico, especialmente quando já está em fase avançada. Esta compromete a rotina dos pacientes, os quais gostariam de ter maior independência no cotidiano, o que acaba sendo dificultado pelas formas farmacêuticas comumente comercializadas. Através do presente trabalho, buscou-se uma melhor compreensão desta doença, com ênfase nos aspectos biofarmacêuticos. Foi realizado um levantamento de dados sobre os aspectos patológicos, clínicos, terapêuticos, regulatórios e de mercado dos fármacos utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Foram igualmente analisadas as formas farmacêuticas disponíveis tanto no Brasil quanto no exterior (Estados Unidos e Europa). Os resultados obtidos demonstram certa variabilidade nos elencos adotados em cada mercado, seja em número como no tipo de apresentação, envolvendo 54 produtos no Brasil e 110 no exterior, agrupados em 7 classes terapêuticas conforme seus respectivos mecanismos de ação. Com relação aos aspectos farmacotécnicos, a forma farmacêutica prevalente foi a de comprimidos simples, apesar de haver algumas formas diferentes que não estão disponíveis no Brasil. Ao analisar aspectos farmacocinéticos, observou-se que os tempos de meia-vida encontrados para certos fármacos sugerem a possibilidade de desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM) que facilitem a rotina dos pacientes. Considerando ainda questões econômicas, observou-se que o perfil dos produtos utilizados corresponde a produtos de alto valor agregado, corroborando com a oportunidade de desenvolvimento de FFLM.

Palavras chave: doença de Parkinson, mal de Parkinson, formas farmacêuticas, antiparkinsonianos, levodopa.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson foi descrita em 1817 por James Parkinson^{1,2,3,4,5} como uma paralisia agitante^{1,2,3}. É uma doença prevalente e incapacitante, pois ocorre um processo degenerativo do sistema extrapiramidal que resulta em distúrbios de controle de movimento⁴.

Do ponto de vista epidemiológico afeta cerca de 1% da população acima dos 65 anos^{1,4} e mais de 3% após os 75 anos de idade⁴, sendo considerada relativamente comum. Possui elevado impacto social e financeiro, que geralmente leva à incapacidade grave após 10 a 15 anos de progressão da doença.

Sob a ótica econômica e considerando apenas o arsenal terapêutico estima-se que o custo mundial anual com antiparkinsonianos seja de 11 bilhões de dólares. Acredita-se que o tratamento para a fase avançada da doença seja cerca de 3 a 4 vezes mais cara quando comparada com a fase inicial⁵. Além do alto custo da medicação, as manifestações iniciais de intolerância a um determinado fármaco ou a demora na obtenção de resultados positivos levam muitos pacientes ao abandono do tratamento⁴.

A doença de Parkinson é uma síndrome clínica^{1,2} onde podem ser observados quatro sintomas principais: a bradicinesia (lentidão e diminuição dos movimentos), a rigidez muscular (aumento da resistência dos músculos ao movimento passivo), tremor de repouso (desaparece após movimentos voluntários) e anormalidades posturais e de marcha (movimento de caminhada)^{1,2,3,4,5,6,7,8}.

A dificuldade para caminhar, expressão facial paralisada e dificuldade em realizar atividades rotineiras (como conversar e escrever) são os primeiros sinais da doença. Estes evoluem ao estado de rigidez acinética, a qual deixa o paciente incapacitado de cuidar de si, se não houver um tratamento efetivo¹.

A similaridade de certas manifestações da doença com aquelas associadas à idade avançada (postura curvada, diminuição da velocidade dos

movimentos, parestesia da elevação do olhar) sugerem que essa patologia poderia ser uma aceleração do processo natural de envelhecimento. A degeneração da substância nigra e a redução das concentrações de dopamina observada em idosos corroboram com esta possibilidade⁴.

Além dos sintomas motores, outros sintomas são descritos, como depressão^{1,2,3,4,5,6} (pela diminuição de serotonina), alteração da motricidade ocular extrínseca⁴, hipotensão postural^{3,4,5}, alterações de olfato⁵, distúrbios do sono^{2,5}, constipação^{3,5}, mudanças emocionais, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos⁵, falta de concentração e habilidade de associação de idéias diminuída (lentidão de pensamentos)^{1,2}, podendo progredir para demência^{1,4,5} (causada pelo acúmulo de corpos de Lewy)³, dentre outros. Estes sintomas são decorrentes de alterações presentes em outros núcleos do tronco cerebral, do córtex cerebral e de neurônios periféricos⁵.

O termo síndrome de Parkinson também é aplicado às desordens do movimento induzidas por medicamentos (neurolepticos, por exemplo), que são administrados e agem sob a via nigroestriatal gerando os tremores característicos da doença, entretanto, assim que há a descontinuação do uso desses medicamentos o paciente volta ao estado normal, sem os sintomas. Enquanto sua causa é desconhecida, o delineamento da patologia está bem estabelecido. Em 1960, Hornykiewicz demonstrou que pacientes com a doença possuíam um déficit na concentração de dopamina na substância nigra, este déficit é correlacionado com a gravidade dos sintomas desenvolvidos^{1,2,6}. Apesar de formas familiares já terem sido descritas, os fatores genéticos não parecem desempenhar um papel importante, levando à pesquisa de possíveis causas ambientais¹.

Em função do grau de comprometimento funcional, podem ser identificadas três fases principais da doença. Na primeira fase (inicial) os pacientes ainda não apresentam comprometimento funcional significativo, considerada, portanto, de fase pré-levodopa. Nesta fase está indicado o tratamento com anticolinérgicos (utilizados também em pacientes que não

toleram levodopa ou não obtêm efeito ao utilizá-lo). Na segunda fase (intermediária) surgem comprometimentos funcionais que justificam o uso de levodopa, os primeiros anos de tratamento geram resultados satisfatórios. A terceira fase (tardia) é a fase em que passa a ocorrer perda de eficácia da levodopa, com flutuações clínicas e movimentos involuntários anormais de difícil manejo⁴. Este último estágio é clinicamente caracterizado pela agregação anormal da proteína fibrosa alfa-sinucleína, que desempenha um papel na formação das vesículas sinápticas³.

Como já citado, observa-se uma predominância de indivíduos idosos na doença de Parkinson, a qual potencializa mudanças fisiológicas associadas ao avanço da idade, como problemas de deglutição (disfagia) e xerostomia (“boca seca”)⁹, por exemplo. Bigal, et al (2007) descreveram que muitas das alterações da deglutição possuem maior incidência em idosos com Parkinson que idosos do grupo controle (acima de 60 anos, com queixas de deglutição e que não possuíssem quaisquer alterações neurológicas e/ou dificuldade de deglutição por tratamento oncológico).

A associação do avanço da idade com os sintomas ocasionados pela doença levam à necessidade de utilização de formas farmacêuticas mais adequadas para estes pacientes, seja sob o aspecto de administração, como pelo tempo de ação dos medicamentos disponíveis. De modo ideal, espera-se que o tratamento farmacológico possua uma posologia confortável e que venha ao encontro da maior adesão ao tratamento e de uma maior qualidade de vida.

Neste contexto, a proposta deste trabalho contempla um levantamento de dados visando uma melhor compreensão dos aspectos farmacoterapêuticos da doença de Parkinson. O objetivo do trabalho não contempla a avaliação de outros recursos terapêuticos além do tratamento farmacológico convencional, como, por exemplo, anticorpos monoclonais.

Assim, prioritariamente, serão analisadas as informações referentes aos medicamentos utilizados, suas formas farmacêuticas e sua utilização em diferentes mercados.

Após o detalhamento dos objetivos específicos deste trabalho, serão apresentados os aspectos metodológicos relacionados à sistemática de busca e fontes de informação bem como a análise e discussão dos resultados obtidos.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

O presente trabalho tem por finalidade realizar um levantamento de dados e avaliar as formas farmacêuticas disponíveis para os principais fármacos antiparkinsonianos, contextualizando com as particularidades relativas a esta patologia.

Objetivos específicos:

1. Descrever a doença de Parkinson, destacando os principais fármacos utilizados no seu tratamento e a importância de diferentes opções de formas farmacêuticas;
2. Pesquisar sobre as formas farmacêuticas disponíveis comercialmente para os fármacos antiparkinsonianos mais utilizados no Brasil;
3. Realizar a comparação com as formas farmacêuticas existentes comercialmente no exterior;
4. Identificar a eventual necessidade com relação ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada.

3. METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido sistematiza informações sobre a doença de Parkinson e os medicamentos utilizados no seu controle. Especial atenção foi conferida aos fármacos descritos no Protocolo de Diretrizes Clínicas Terapêuticas para a Doença de Parkinson do Ministério da Saúde (2010)⁵, dada a sua relevância no contexto do Sistema Único de Saúde no Brasil.

O estudo reuniu informações de natureza farmacológica, farmacocinética, clínica, farmacotécnica, regulatória e econômica.

Entre as fontes de informação para os aspectos farmacológicos destacam-se as obras bibliográficas mais atuais disponíveis no acervo da UFRGS.

O levantamento das formas farmacêuticas dos antiparkinsonianos disponíveis no Brasil foi realizado por meio de consulta dos medicamentos com registro ativo na Anvisa por fármaco¹⁰.

Para as formas farmacêuticas disponíveis nos Estados Unidos da América, foram consultados medicamentos com registro no FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), utilizando a opção “*Drugs*”, “*Drug Approvals and Databases*” e, posteriormente, “*Drugs@FDA Search*”, onde é possível realizar a busca pelo fármaco desejado¹¹.

Para as formas farmacêuticas disponíveis na Europa foram consultados os medicamentos com autorização no EMEA (*European Medicines Agency*), utilizando, na barra principal, a aba “*Find medicine*”, “*Human medicines*” e, posteriormente “*Keyword search*”, onde foi feita a busca pelo fármaco, optando por “*Active substance or common name*”¹².

As informações econômicas relacionadas ao custo dos medicamentos foram obtidas através do site da CMED/ANVISA²⁴.

Também foram consultadas bases de dados como “*PubMed*” e “*Web of Science*”, usando as palavras “*Parkinson’s disease AND pharmaceuticals forms*” ou “*levodopa AND pharmaceuticals forms*”.^[1]

4. REVISÃO DA LITERATURA

Sistema dopaminérgico estriatal

A dopamina é um neurotransmissor catecolamínico e atua como alvo terapêutico para alguns distúrbios do sistema nervoso central, o que inclui a doença de Parkinson.²⁵ Os neurônios pigmentados (neuromelanina)¹ da substância nigra^{1,2,4,5} contém 80%¹ de toda a dopamina presente no cérebro^{1,4} e as principais anormalidades motoras^{1,5} coincidem com uma grande redução no percentual deste neurotransmissor^{1,2,3,4,5}.

A substância nigra é constituída de corpos neuronais e está localizada na superfície externa ou em agrupamentos situados na profundidade do cérebro chamados de núcleos. Encontra-se no meio da substância branca, a qual é constituída principalmente de fibras nervosas⁷. Estudos *post-mortem* apontaram até 80% de depleção de dopamina na via nigroestriatal, mas biópsias de núcleos da base sugerem que aquela proporção decorria de artefatos bioquímicos⁴. A doença progride ao longo de 5 a 10 anos para um estado de rigidez e acinesia, no qual os pacientes não conseguem cuidar de si próprios. Quando fatal, geralmente é em consequência das complicações da imobilidade, como pneumonia por aspiração ou embolia pulmonar².

Sabe-se que acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato e alguns neuropeptídeos (como somatostatina e substância P) estão no gânglio basal, mas apenas a acetilcolina e a dopamina parecem ter significância no tratamento medicamentoso da doença de Parkinson¹. As famílias de receptores nas quais a dopamina atua são a D₁ (D₁+D₅) e a D₂ (D₂+D₃+D₄)^{2,3,4}, os receptores D₁ ativam a adenilciclase e os D₂ a inibem ou não atuam sobre ela^{2,4}, desta maneira, a perda de dopamina ocorre quando há aumento da atividade dos receptores D₂ e diminuição da ativação dos receptores D₁ estriatais³. A maioria dos agonistas dopaminérgicos e fármacos antipsicóticos atuam sobre os receptores D₂⁴.

No neostriado do gânglio basal há um balanço entre os componentes dopaminérgicos inibitórios e colinérgicos excitatórios, porém os neurônios colinérgicos não parecem causar danos no Parkinsonismo, então é descrito que os sintomas da doença ocorrem por consequência da falta de controle inibitório dos neurônios colinérgicos excitatórios. Isto leva a uma base racional para uso da levodopa (L-dopa), aminoácido precursor da dopamina e de medicamentos anticolinérgicos utilizados para alívio sintomático da desordem¹.

São observadas mudanças nos neurônios dopaminérgicos pré e pós-sinápticos dos pacientes, havendo a tentativa destes de compensar a perda progressiva dos neurotransmissores. Os terminais pré-sinápticos sobreviventes tornam-se hiperativos, enquanto os receptores pós-sinápticos D₂ tornam-se hipersensíveis para compensar a diminuição da função dopaminérgica. Estas mudanças compensatórias provavelmente representam a falta relativa de sintomas até que todo o conteúdo de dopamina tenha sido depletada em mais de 80%¹.

Além das mudanças no gânglio basal ocorrem perturbações no sistema dopaminérgico mesocortical límbico. A área tegmental ventral, região rica em dopamina deste sistema, tem demonstrado diminuição no conteúdo de dopamina assim como os terminais que projetam para o córtex da região. Não existe evidência que os receptores D₂ tornam-se hipersensíveis como consequência da perda celular de dopamina neste caso. A transmissão dopaminérgica prejudicada nestas regiões pode desempenhar um papel nos sintomas psiquiátricos que ocorrem nos estágios avançados da doença. Da mesma forma, as alucinações que ocasionalmente ocorrem nos pacientes em terapia de longa duração com L-dopa podem ser consequência da superestimulação dos receptores D₂ nestas regiões do cérebro¹.

Etiologia da doença de Parkinson

A doença de Parkinson, assim como outras doenças neurodegenerativas, está associada ao desenvolvimento de agregados protéicos intracelulares em diversas partes do cérebro, conhecidos como corpos de Lewy. Estas estruturas

são constituídas por α -sinucleína, proteína presente em grande quantidade nos cérebros normais. Acredita-se que mutações ocorram e tornem esta proteína resistente à degradação no interior da célula empilhando-se nos corpos de Lewy. É possível que a função normal da α -sinucleína esteja relacionada com a reciclagem da vesícula sináptica, sendo que a forma mutada perderia essa funcionalidade. Esta alteração funcional resultaria em um comprometimento do armazenamento vesicular da dopamina, o que, por sua vez, levaria ao aumento na dopamina citosólica e a uma certa neurotoxicidade pela sua degradação e, conseqüentemente, produção de espécies reativas de oxigênio⁶.

Quando há perda de pelo menos 50% das células dopaminérgicas nigroestriatais os sintomas da doença começam a aparecer. No Parkinsonismo induzido por medicamentos neurolépticos (como o haloperidol) os sintomas surgem quando cerca de 80% dos receptores dopaminérgicos D_2 estão bloqueados¹. Estima-se uma taxa de morte neuronal dopaminérgica da substância nigra de aproximadamente 10% ao ano, levando a um agravamento da sintomatologia e à necessidade de medicamentos sintomáticos em maior escala. O grau de resposta aos medicamentos diminui com a progressão da doença ao mesmo tempo que novos sintomas vão surgindo⁵.

A teoria mais aceita para a degeneração dos neurônios é a que sugere acúmulo de radicais livres, gerando prejuízo celular^{1,3}. É a hipótese de estresse oxidativo (EO), a qual considera que a maior via de desaminação de dopamina é pela monoaminoxidase-B (MAO-B), onde o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é produto essencial¹.

A substância nigra é fonte rica em neuromelanina (pigmento negro) que é formada pela auto-oxidação da dopamina, gerando quininas e espécies reativas tóxicas. O EO pode ser induzido por eventos como traumas físicos ou agentes tóxicos que resultam na liberação de aminoácidos excitatórios que danificam células dopaminérgicas nigroestriatais. Estes processos podem

contribuir para a destruição das células ricas em dopamina no estriado, sendo responsáveis pela forma comum da doença¹.

Terapia medicamentosa na doença de Parkinson

Com a disponibilidade de tratamento farmacológico eficaz houve alteração no prognóstico da doença, mantendo uma mobilidade funcional satisfatória por anos. Houve aumento da expectativa de vida dos pacientes tratados adequadamente, porém, a mortalidade global ainda é maior que na população em geral².

O primeiro tratamento de sucesso para a doença surgiu após a identificação das alterações no cérebro dos pacientes, na década de 60, levando ao desenvolvimento de novas terapias efetivas⁵. A L-dopa representou o maior avanço terapêutico na doença de Parkinson, gerando benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade por esta doença, porém, após sua introdução tornou-se evidente que o tratamento em longo prazo gerava efeitos adversos, como flutuações motoras (períodos de “*on-off*”), discinesias e complicações neuropsiquiátricas^{3,4,5}.

Do ponto de vista medicamentoso, atualmente existem diversas alternativas de tratamento. Dentre as alternativas disponíveis, o Ministério da Saúde adotou um conjunto de medicamentos disponibilizados à população alvo através dos componentes básico e especializado da assistência farmacêutica. Todos estes medicamentos constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)¹³.

Os fármacos contemplados no componente básico da Assistência Farmacêutica são o levodopa, associada tanto com carbidopa quanto com benserazida, e o lactato de biperideno. O financiamento deste componente é de responsabilidade dos três principais entes federados (União, Estados, Distrito Federal e Municípios), sendo o repasse regulamentado pela Portaria GM/MS n° 1.555, de 30 de julho de 2013 que diz que o governo federal deve repassar, no mínimo, R\$ 5,10/habitante/ano, enquanto os estados e municípios

devem repassar, no mínimo, R\$ 2,36/habitante/ano cada. O responsável por adquirir e fornecer os itens adquiridos à população, neste caso, é o município, exceto quando houver variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde¹³.

Os fármacos encontrados no componente especializado da Assistência Farmacêutica são divididos em grupos. O grupo 1 é de responsabilidade de financiamento pelo Ministério da Saúde e é subdividido em 1A, os quais são fornecidos às secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal, e 1B, financiado mediante transferência de recursos para aquisição pelas secretarias de Saúde dos estados. No grupo 2 constam medicamentos financiados e adquiridos pelas secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal, enquanto no grupo 3 o financiamento é de acordo com as normativas do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e indicados pelos Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no componente especializado. Os medicamentos contemplados neste componente portanto são o dicloridrato de pramipexol, pertencente ao grupo 1A, mesilato de bromocriptina, cloridrato de selegilina, cloridrato de amantadina, tolcapona, entacapona e cloridrato de triexifenidil, pertencentes ao grupo 1B e o cloridrato de biperideno pertencente ao grupo 3. O acesso a estes medicamentos ocorre de acordo com os critérios definidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para a doença de Parkinson¹³.

Tendo em vista os problemas observados na utilização da L-dopa, surge a necessidade de aprimoramento da terapia medicamentosa, a qual tem tido grandes avanços levando a redução da morbidade da doença¹. Com o conhecimento de que há um processo de degeneração neuronal dopaminérgico nigroestriatal que diminui a dopamina estriatal, gerando, assim, as alterações motoras, pode-se ter tratamentos que aumentem a estimulação dopaminérgica ou reduza a estimulação colinérgica ou glutamatérgica. Os vários modos de intervenção farmacológica sintomática incluem^{2,4,5,6}:

- L-dopa padrão ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor de L-dopa descarboxilase;
- agonistas dopaminérgicos;
- inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B);
- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- anticolinérgicos;
- antiglutamatergicos.

O objetivo inicial do tratamento deve ser a diminuição da progressão dos sintomas e, assim que este seja requerido, deve ser pensado para produzir melhora com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras. O tratamento deve visar a redução da progressão da doença (neuroproteção), a qual, até o momento, ainda não foi alcançada, bem como o controle dos sintomas^{4,5}. A tabela a seguir mostra o esquema de tratamento levando em consideração o uso de medicamentos e o grau de sintomas da doença (Tabela 1).

O esquema de administração preconizado pelo Ministério da Saúde através do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para a doença de Parkinson está descrito na Tabela 2.

Tabela 1: Esquema de tratamento.

	Grau de sintomas	Medicamentos	Efeitos
Prevenção da progressão		Nenhum medicamento pode ser indicado para neuroproteção.	
Pacientes sem tratamento prévio	Sintomas leves sem prejuízo funcional	Selegilina	Sem evidências de efeito neuroprotetor. Gera benefícios sintomáticos.
		Amantadina	Efeito sintomático modesto, bem tolerada.
		Anticolinérgicos	Terapia inicial em casos em que o tremor é manifestação predominante em pacientes jovens. Apresentam vários efeitos colaterais, especialmente em indivíduos mais velhos.
		Levodopa	Utilizado devido aos efeitos adversos observados com os medicamentos acima, sendo o tratamento inicial, especialmente em idosos e/ou com grau de comprometimento cognitivo onde deve-se evitar anticolinérgicos.
	Sintomas com prejuízo funcional	Levodopa	Eficaz no controle dos sintomas motores. De escolha neste caso.
	Agonistas dopaminérgicos	Menos eficaz no controle dos sintomas motores.	
Prevenção de flutuações motoras e discinesias		Agonistas da dopamina	Início de tratamento para pacientes jovens por apresentarem maior risco de complicações motoras com levodopa.
		Levodopa	Adicionada ao tratamento com agonistas da dopamina se os sintomas motores não forem bem controlados.
Pacientes em uso de levodopa		Bromocriptina, cabergolina, pramipexol, tolcapona e entacapona.	
Tratamento das complicações motoras		Pramipexol	Eficaz em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece em período <i>off</i> .
		Tolcapona e entacapona	Eficazes na redução das flutuações motoras.
		Associar agonista dopaminérgico a redução da dose de levodopa	Controla discinesias induzidas pelo levodopa.
		Amantadina	Eficaz em controlar discinesias.

Fonte: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson⁵.

Tabela 2: Esquema de administração preconizado pelo Ministério da Saúde.

Fármaco	Dose recomendada	Observações
Levodopa + carbidopa	Inicial 250 + 25mg/dia , dividida em pelo menos duas administrações.	Doses ajustadas de acordo com a resposta clínica sendo a dose média eficaz para a maioria dos pacientes de 600-750mg/dia de levodopa.
Levodopa + benserazida	200 + 50mg/dia, dividida em pelo menos duas administrações.	
Bromocriptina	7,5 a 70mg/dia	Aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade.
Pramipexol	2,0-4,5mg/dia, dividida em 3 administrações diárias.	Recomenda-se aumento gradual da dose iniciando com 0,125mg/dia e aumentando a cada 5-7 dias sucessivamente para 0,75mg/dia; 1,5mg/dia; 2,25mg/dia; 3mg/dia; 3,75mg/dia; 4,5mg/dia.
Amantadina	Inicial de 100mg duas vezes ao dia.	Se necessário aumentar para até 400mg/dia. Retirada gradual em 1-2 semanas.
Biperideno	2-8mg/dia	O tratamento não deve ser interrompido abruptamente para que não haja efeito rebote e piora da doença.
Triexifenidil	Iniciar com 0,5-1mg/dia.	Pode ser aumentada até 15mg/dia. O tratamento não deve ser interrompido abruptamente para que não haja efeito rebote e piora da doença.
Selegilina	5-10mg/dia	-
Tolcapona	100mg três vezes ao dia	Dose máxima recomendada de 600mg
Entacapona	200mg de 4-10 vezes ao dia.	-

Fonte: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson⁵.

Além do esquema acima há ainda a necessidade frequente de combinação de fármacos de diferentes classes para obter controle melhor dos sintomas. As combinações mais utilizadas são:

- associação de anticolinérgicos quando há presença de tremor refratário a levodopa e/ou a agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contraindicações para o uso dos mesmos;
- associação de agonistas dopaminérgicos a levodopa, pois no momento em que começam a ocorrer flutuações motoras a adição de um medicamento com meia-vida superior à da levodopa auxilia no controle destas;
- associação de inibidores da COMT a levodopa, pois os inibidores da COMT não possuem efeito antiparkinsoniano se usados sem levodopa;

- associação de agonistas dopaminérgicos a levodopa com inibidores da COMT para pacientes com flutuações motoras graves não controladas com nenhum dos regimes acima;
- associação de amantadina a levodopa, pois melhora as discinesias em pacientes com flutuações motoras;
- associação de inibidores da MAO (selegilina) a levodopa para aumentar a biodisponibilidade da levodopa na presença de flutuações motoras⁵.

Outros aspectos relevantes ao tratamento podem ser observados na Tabela 3, onde são apresentados os dados relacionados ao mecanismo de ação e ao tempo de meia-vida.

Tabela 3: Classificação, mecanismos de ação, fármacos e seus respectivos tempos de meia-vida.

Classe	Mecanismo de ação	Fármaco	Tempo de meia-vida
Precursor dopaminérgico	Conversão em dopamina por descarboxilação	Levodopa	30-60 minutos
Inibidores da dopa-descarboxilase	Bloqueiam os receptores da dopa-descarboxilase aumentando os efeitos do precursor.	Carbidopa	NI
		Benserazida	Até 6 horas (85% em até 12 horas)
Agonistas dopaminérgicos	Se liga aos receptores dopaminérgicos por serem estruturalmente semelhantes a dopamina.	Bromocriptina	Eliminação bifásica entre 4-4,5 horas e 15 horas.
		Pramipexol	8-12 horas
		Cabergolida	63-68 horas
Antiglutamatergicos	Aumentam atividade dopaminérgica por aumento da liberação e síntese de dopamina, além de inibir a sua recaptção.	Amantadina	15 horas
Anticolinérgicos	Diminuem os efeitos colinérgicos centrais excessivos gerados da deficiência de dopamina.	Biperideno	21 horas (bula)
		Triexifenidil	Variável, estudos sugerem de: 1 a mais de 24 horas; 10-29 horas; Inicial de 5,33 a uma eliminação terminal de 32,7 horas.
Inibidor da MAO-B	Aumenta a ação da dopamina e levodopa ao inibir a enzima MAO-B que converte a dopamina a 3,4-dihidroxifenil-ácido acético.	Selegilina	10 horas em steady state
		Rasagilina	0,6-2 horas.
Inibidores da COMT	Aumentam a ação da dopamina e levodopa ao inibir a enzima COMT que converteria a dopamina a 3-metoxitiramina.	Tolcapona	2-3 horas
		Entacapona	1,6 - 3,4 horas

Fonte: Martindale⁸.

NI: não informado.

Levodopa

Com a descoberta de que havia diminuição de dopamina no gânglio basal de pacientes com Parkinson houve o desenvolvimento racional do fármaco levodopa, precursor da dopamina. A dopamina em si não atravessa a barreira hematoencefálica e é catabolizada rapidamente na parede do trato intestinal pela monoamino oxidase (MAO), não podendo ser administrada diretamente. Em contrapartida, a levodopa é rapidamente descarboxilada a dopamina no cérebro^{1,3} e foi observado que altas doses desta revertem muitos dos sintomas da doença¹.

A levodopa é rapidamente absorvida no intestino delgado por um sistema de transporte ativo para aminoácidos aromáticos, com pico de concentração plasmática usualmente entre 0,5 e 2 horas após a dose oral. A velocidade de absorção depende do esvaziamento gástrico e do período de exposição às enzimas da mucosa gástrica e flora intestinal^{2,4}. Há retardo da absorção e redução do pico de concentração plasmática de até 30% quando administrado juntamente com as refeições, especialmente volumosas⁴. Recomenda-se evitar a ingestão de altos conteúdos de proteínas próxima à administração, pois os aminoácidos neutros competem pelos mecanismos de transporte da levodopa no jejuno e na barreira hematoencefálica^{2,4}. A administração em jejum, porém, também deve ser evitada uma vez que a absorção, metabolismo e excreção são acelerados nesta condição. O ideal é administrar com o desjejum e o almoço à base de carboidratos, reservando uma maior ingestão protéica para o jantar e evitando uso concomitante com outros fármacos⁴.

Mais de 95% da levodopa é descarboxilada na periferia pela enzima dopa-descarboxilase, havendo intenso metabolismo de primeira passagem. É provável que apenas 1% da dose penetre o sistema nervoso central. A inibição da descarboxilase periférica aumenta substancialmente a quantidade disponível que ultrapassa a barreira hematoencefálica. Doses de 100 a 200mg

de carbidopa provocam inibição quase completa em 1 hora, tendo duração de efeito de 4 a 6 horas. A farmacocinética da benserazida é desconhecida, mas presume-se que seja semelhante⁴.

O aminoácido tirosina é convertido a L-Dopa primeiramente pela enzima tirosina hidroxilase. A conversão da L-Dopa a dopamina requer a enzima aminoácido aromático descarboxilase. O produto, então, é sequestrado pelo transportador vesicular monoamino 2 presente nas vesículas de armazenamento³. A dopamina é então metabolizada e inativada na fenda pós-sináptica pelas enzimas, catecol-O-metil transferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO)^{2,3,4}. A COMT degrada a dopamina incorporando um grupamento a-metil, enquanto a MAO catalisa a desaminação oxidativa do grupamento monoamino (Fig. 1)^{2,3}.

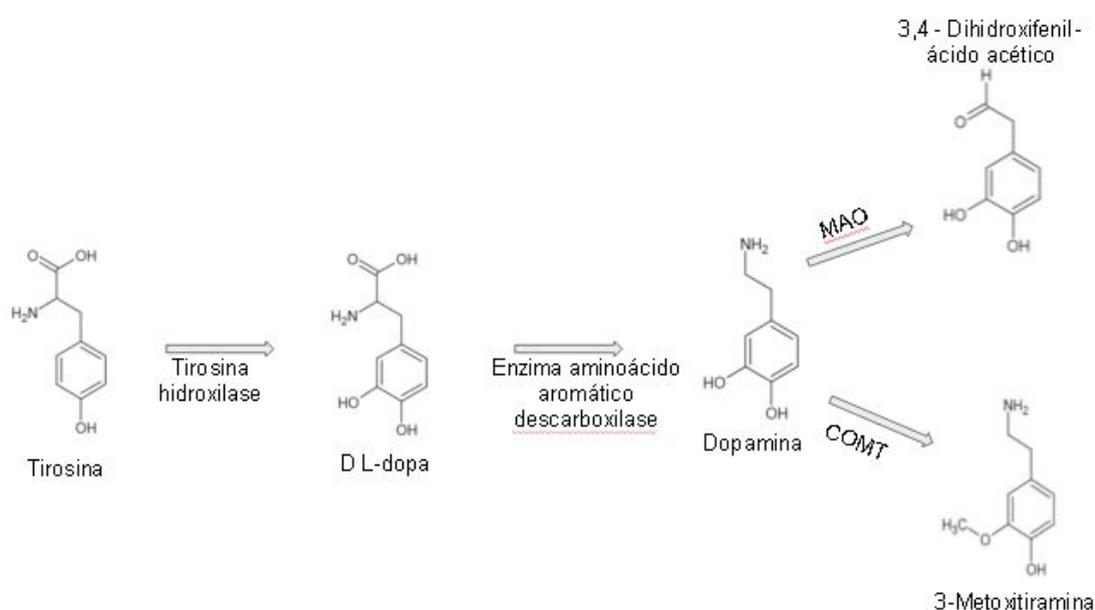


Fig. 1. Síntese e degradação da dopamina.

Ao observar que 95% do medicamento era descarboxilado nos tecidos, não chegava ao cérebro e as altas doses (acima de 10g em alguns casos) causavam efeitos adversos graves adicionou-se um inibidor da

dopa-decarboxilase como associação ao medicamento^{1,2,6}. Os inibidores (como o carbidopa ou benserazida) são substratos falsos para a enzima, uma vez que estes são análogos estruturais da levodopa (Fig. 2)¹. O uso destes inibidores permitiu a redução de dose de levodopa e, assim, a frequência e gravidade dos efeitos adversos periféricos (como efeitos gastrointestinais - vômitos e náuseas - e hipotensão ortostática). A gravidade dos sintomas causados pelo uso de levodopa geralmente melhoram com a diminuição da dose administrada^{1,2}.

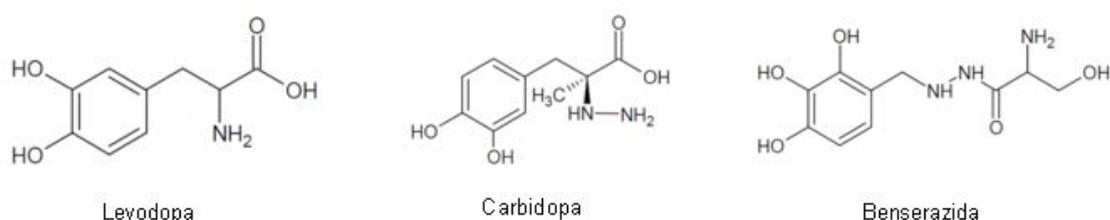


Fig. 2. Levodopa e seus análogos inibidores da dopamina descarboxilase.

Aproximadamente 75% dos pacientes respondem ao tratamento com levodopa satisfatoriamente^{1,4,6}, com redução de 50% dos sintomas¹ motores⁵, sendo este eficaz. É utilizado inicialmente em idosos e/ou em pacientes com grau de comprometimento cognitivo (onde evita-se administração de anticolinérgicos). Também é utilizado se os sintomas produzirem certos graus de incapacidade e se for necessário tratamento dopaminérgico. Apesar da sugestão de que a levodopa poderia ser neurotóxica e aumentar a progressão da doença, há estudos que demonstram sua segurança⁵. O maior problema com o tratamento prolongado com o fármaco é o aparecimento de discinesias (relacionada a doses altas) e flutuações motoras, as quais ocorrem com encurtamento de duração de efeito e interrupção de ação do medicamento (fenômeno *on-off*)^{1,2,3,5,6}. Para que isto não ocorra frequentemente, favorece-se o adiamento do tratamento com o fármaco pelo maior tempo possível, pois há relação com o início precoce do tratamento medicamentoso. Porém, tem sido observada uma redução na mortalidade e progressão da gravidade da doença quando o tratamento tem início precoce^{1,4}.

O fenômeno *on-off* poderia ser reduzido com a utilização de agonistas dopaminérgicos que tem meia-vida mais longa e geram uma estimulação pulsátil dos receptores de dopamina menor, entretanto isso ocorre a curto prazo, após certo período os pacientes acabam tendo a mesma frequência de complicações motoras independente do tratamento recebido nos primeiros anos da doença. Como este fenômeno é observado mais frequentemente em jovens, tem-se recomendado o início do tratamento sintomático com agonistas da dopamina, entretanto, se os sintomas não forem bem controlados com doses adequadas, deve-se adicionar a levodopa ao tratamento⁵.

O tratamento é feito com uma fase inicial com duração de semanas e, posteriormente, seguida de uma fase de manutenção. Na fase inicial há aumento lento da dose diária para minimizar os efeitos adversos¹.

Cérebros de pacientes tratados com altas doses de levodopa até a morte contêm 5 a 8 vezes mais dopamina no estriado do que os não-tratados, havendo correlação entre concentrações e resposta clínica. A concentração de dopa-descarboxilase está reduzida, porém com atividade suficiente para o restabelecimento dos níveis de dopamina a partir de levodopa⁴.

Agonistas dopaminérgicos

São agonistas que agem diretamente no receptor de dopamina que tem sido testados para que possam combinar eficácia terapêutica com efeitos adversos reduzidos, levando em consideração os efeitos causados pelo tratamento com L-dopa^{2,5}. Geralmente não são agonistas específicos dos receptores D₂⁵. Possuem ações significativamente mais prolongadas do que a da levodopa. Podem modificar a evolução da doença pois reduzem a liberação endógena de dopamina².

Agonistas dopaminérgicos parciais estimulam fracamente os receptores pré-sinápticos, diminuindo a síntese de dopamina através de *feedback* negativo, o qual pode ser útil em situações de “excesso de dopamina”, como em discinesias e alguns distúrbios mentais, além de estimular fortemente os

receptores dopaminérgicos pós-sinápticos. Estes medicamentos poderiam melhorar os sintomas do parkinsonismo sem induzir discinesias ou alterações mentais, porém, os estudos clínicos de muitos fármacos da classe foram interrompidos devido ao aparecimento de efeitos adversos experimentais, como tumor em testículo de ratos⁴.

A pergolina e a apomorfina são agonista totais, estimulando receptores D1 e D2 (com ação pré e pós-sináptica). A bromocriptina antagoniza os receptores D1 e estimula D2, por isso sua eficácia máxima é alcançada associada a levodopa, para que estimule também os receptores D1, assim como a lisurida, que estimula os receptores D2. Doses terapêuticas de bromocriptina produzem resultados clínicos iniciais semelhantes aos obtidos com levodopa, com menor ocorrência de flutuações clínicas e discinesias, porém há perda de eficácia gradual⁴. A pergolida foi retirada do mercado americano em 2007, pois causava fibrose das valvas cardíacas².

A apomorfina possui algum efeito nos sintomas, porém tem uso prolongado impedido devido sua curta duração e a frequência e gravidade dos efeitos adversos produzidos⁵. Rapidamente absorvida no tecido subcutâneo com pico plasmático em 3 minutos⁴. É um emetogênico, sendo necessário o uso com um agente antiemético antes e depois do tratamento. A administração com ondansetrona pode causar hipotensão profunda e perda da consciência, fazendo com que haja contraindicação para fármacos da classe. Há ainda efeitos adversos como desenvolvimento de um padrão de uso abusivo, que é caracterizado pela administração das doses a intervalos cada vez menores, resultando em alucinações, discinesia e comportamento anormal. Desta forma, seu uso é apropriado apenas quando outras medidas não tiverem controlado os episódios *off*^{2,6}.

O pramipexol é utilizado em monoterapia em pacientes sem tratamento prévio com eficácia no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença. Em pacientes de fase avançada da doença é eficaz no controle do fenômeno *on-off* causado pela levodopa, reduzindo a dose diária de levodopa

necessária. Em pacientes jovens com risco de aparecimento de discinesias pode ser utilizado como monoterapia ou como associação com a levodopa em pacientes com flutuações motoras, principalmente associadas com discinesias. Reduz o tempo do dia em que o paciente permanece em período *off* de 1 a 2h/dia. É possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces⁵.

Ropinirol e pramipexol têm atividades seletivas nos receptores da classe D₂ e pouca ou nenhuma nos receptores D₁. São bem absorvidos por via oral e produzem ações terapêuticas semelhantes. Podem atenuar os sintomas clínicos da doença e possuem uma duração de ação de 8 a 24 horas, maior que a observada com o uso de levodopa que é de 6 a 8 horas e são particularmente eficazes no tratamento dos pacientes que desenvolveram fenômenos de *on/off*. Podem causar alucinações ou confusão semelhantes às observadas com levodopa e também causam náuseas e hipotensão ortostática, além de também serem associados a episódios de fadiga e sonolência^{2,6}.

Bromocriptina, pergolida e lisurida são exemplos de fármacos da classe das ergolinas. Por não terem especificidade pelo receptor D₂, seus efeitos adversos são relacionados com seu tipo estrutural. Náuseas e vômito são os mais comuns, mesmo em doses baixas, além de reações psiquiátricas e hipotensão postural. Os movimentos involuntários que ocorrem geralmente nas terapias com dopa são raramente encontrados em tratamentos com ergolinas, provavelmente pelas diferenças de ação destes medicamentos nos subtipos dos receptores de dopamina¹. A bromocriptina é de baixa eficácia, mas previne complicações motoras e controla flutuações em pacientes que estão em terapia com levodopa em fase avançada da doença. É um medicamento menos eficaz que levodopa no controle de sintomas na fase inicial em monoterapia, porém tem eficácia⁵. A lisurida tem a vantagem de ser hidrossolúvel, podendo ser administrada intravenosamente ou por bomba de infusão subcutânea. Apesar de bem absorvida tem biodisponibilidade oral de somente 10 a 20%, devido ao metabolismo de primeira passagem⁴.

Outro fármaco mais novo é a rotigotina, entregue como adesivo transdérmico, possuindo eficácia e efeitos adversos semelhantes aos outros fármacos da classe⁶.

Amantadina

Agente antiviral descoberto acidentalmente, possui grande valor para o tratamento antiparkinsoniano^{2,5,6}. Há evidência experimental que mostre aumento da liberação e síntese de dopamina, além da inibição da sua recaptação, facilitando a ação do neurotransmissor nos terminais dopaminérgicos que ainda estão em funcionamento^{2,4,6}. Tem-se observado que pacientes desenvolvem tolerância rápida para os efeitos do medicamento, sendo utilizado para tratamentos de curta duração^{1,2}.

Possui eficácia intermediária entre anticolinérgicos e levodopa^{4,6}. Gera resposta clínica máxima em poucos dias, útil no início de tratamento e em momentos em que se necessita auxílio terapêutico adicional. Estudos controlados indicam que aproximadamente 70% dos pacientes tratados com amantadina têm de 12 a 15% de melhora comparado ao placebo, efeito que diminui em seis a oito semanas. Muitos pacientes continuam respondendo bem ao tratamento após anos⁴. Possui efeitos adversos consideravelmente menos graves, entretanto qualitativamente similares aos da levodopa⁶.

É possivelmente eficaz no controle sintomático da doença em monoterapia ou associação a anticolinérgicos ou levodopa^{2,5} durante a fase inicial principalmente. Possui efeito sintomático modesto^{2,4,5} e é bem tolerada. Eficaz em controlar discinesias em curto prazo^{2,5}.

Inibidores da MAO-B

A inibição da MAO-B protege a dopamina da degradação intraneuronal e foi inicialmente utilizada como adjunto da levodopa. Ao adicionar a selegilina no tratamento com levodopa, não observou-se diferença em larga escala⁶.

A selegilina exerce inibição irreversível e altamente específica da isoenzima MAO-B^{3,4,6}, retardando a oxidação da dopamina em certos locais do

sistema nervoso central (SNC)⁴ e, por sua seletividade, não tem efeitos periféricos adversos como inibidores não seletivos da MAO usados para tratamento da depressão⁶. Geralmente é bem tolerada pelos pacientes mais jovens em estado inicial ou em sua forma branda. Em pacientes com a doença em estágio mais avançado ou com disfunção cognitiva concomitante, a selegilina pode acentuar efeitos motores e cognitivos adversos da levodopa². Estudos controlados restritos demonstraram eficácia sintomática da selegilina em fases iniciais da doença, sem evidenciar capacidade em longo prazo de retardar a perda de neurônios dopaminérgicos⁴. Não há evidências clínicas do seu efeito neuroprotetor na doença de Parkinson. O tratamento inicial com este visa a obtenção de benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves que não gerem prejuízo para atividades rotineiras^{5,6}. Os metabólitos gerados da selegilina são anfetamina e metanfetamina, que podem causar ansiedade, insônia e outros efeitos adversos^{2,6}. É disponibilizada na forma de comprimidos de desintegração oral e adesivos transdérmicos, os quais diminuem o metabolismo de primeira passagem hepático e também a formação dos seus metabólitos².

Outro inibidor da MAO-B em fase de estudos controlados em humanos é a lazabemida, é mais específico para a enzima, porém possui ação curta e reversível⁴. Rasagilina não gera metabólitos indesejáveis como a selegilina e possui estudos clínicos randomizados e controlados que demonstram que a monoterapia foi eficaz no tratamento da doença de Parkinson em fase inicial. O tratamento coadjuvante reduziu significativamente os sintomas de período *off* associados à levodopa em pacientes com doença em estágio avançado². Não apresenta os efeitos adversos observados para a selegilina uma vez que não forma os metabólitos anfetamínicos⁶.

Inibidores da COMT

A ação terapêutica principal dos inibidores da COMT é bloquear a conversão periférica da levodopa, ampliando a meia-vida plasmática do fármaco e também a fração da dose que chega ao SNC². Sugeridos para

amenizar as flutuações das concentrações plasmáticas de levodopa após administração oral³. Os fármacos utilizados da classe são a tolcapona e a entacapona^{2,5}, diferenciados apenas quanto às suas propriedades farmacocinéticas e seus efeitos adversos².

A tolcapona tem uma ação mais longa, possibilitando a administração de duas ou três doses por dia e parece ter ação por inibição central e periférica da COMT. A entacapona tem uma ação mais curta, de duas horas aproximadamente, e é geralmente administrada junto com cada dose de levodopa/carbidopa, tendo uma ação na inibição periférica da COMT². Com o uso de tolcapona há risco de hepatotoxicidade, portanto deve-se realizar monitoramento da função hepática quando em uso. Utilizado somente se não houver controle com outros medicamentos^{2,5}. Eficaz na redução das flutuações motoras quando em associação com levodopa, diminuindo o período *off* e aumentando o *on*. A entacapona é eficaz na redução das flutuações motoras⁵. Não foi associada à hepatotoxicidade não necessitando de monitoração específica².

Anticolinérgicos

Antagonizam o efeito excitatório da acetilcolina no estriado, através do bloqueio pós-sináptico de receptores muscarínicos^{2,4}. Os fármacos anticolinérgicos utilizados no tratamento da doença de Parkinson atualmente são o triexifenidil, mesilato de benztropina e cloridrato de difenidramina².

Todos possuem atividade antiparkinsoniana modesta e são utilizados apenas no tratamento da doença em estágio inicial ou como adjuvantes ao tratamento dopamimético². O triexifenidil é o protótipo do grupo, exercendo os efeitos desejados e adversos característicos dos alcalóides da beladona⁴. Outro fármaco utilizado da classe é o biperideno.

Utilizados como terapia inicial para controle dos sintomas em casos em que o tremor é a manifestação predominante em pacientes jovens e sem disfunção cognitiva, pois geram diversos efeitos colaterais⁵, também são

utilizados para tratar sintomas nos pacientes que recebem fármacos antipsicóticos, os quais são antagonistas da dopamina e assim anulam o efeito da levodopa⁶. Não devem ser utilizados em idosos ou pacientes com prejuízo cognitivo⁵.

Formas farmacêuticas disponíveis

A via de administração preferencial dos antiparkinsonianos é a oral, pois a doença é crônica e a biodisponibilidade dos fármacos é suficiente, apesar de variável. A via parenteral fica reservada a pacientes gravemente prejudicados pelas flutuações motoras, associadas à terapêutica de longo prazo com levodopa⁴.

Todos os antiparkinsonianos devem ser administrados em pequenas doses iniciais, aumentadas gradativamente até atingir as de manutenção. Quanto mais lento este acréscimo for, menor a incidência de efeitos adversos⁴.

Levodopa

As formas farmacêuticas comercializadas no Brasil contendo levodopa como princípio ativo foram comprimidos simples em sua maioria, tanto para a associação com carbidopa quanto com cloridrato de benserazida. Esta última associação também está disponível nas formas de cápsula gelatinosa dura com microgrânulos, comprimido dispersível e comprimido de camada tripla. Ainda foi encontrada a associação de levodopa + carbidopa + entacapona na forma de comprimidos revestidos. Todas as formas possuem o registro ativo junto a Anvisa (Tabela 4)¹⁰.

Observou-se que a dosagem dos comprimidos simples se mantém a mesma. Apenas o Prolopa® (levodopa + cloridrato de benserazida) possui duas dosagens. Como descrito anteriormente, a gravidade dos sintomas causados por levodopa melhoram com a diminuição da dose administrada, além de, na fase inicial, ter um aumento lento da dose diária para minimizar os efeitos adversos produzidos, portanto, comprimidos com dosagens menores seriam de interesse, para que não houvesse exposição da forma farmacêutica

se houver necessidade de fracionamento do comprimido e também para facilitar a administração do paciente¹⁰.

Tabela 4. Apresentações disponíveis no Brasil para levodopa.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Levodopa + Carbidopa monoidratada	Carbidol®	250 + 25mg	Comprimido simples	Laboratório Teuto Brasileiro S/A®	05/2022 09/2022
Levodopa + Carbidopa	Genérico	250 + 25mg	Comprimido simples	Biosintética Farmacêutica LTDA®	11/2020
Levodopa + Carbidopa	Prolopa®	250 + 25mg	Comprimido simples	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos®	06/2019
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Ekson®	200 + 50mg	Comprimido simples	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A®	02/2023
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Genérico	200 + 50mg	Comprimido simples	Biosintética Farmacêutica LTDA®	03/2023
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Prolopa®	200 + 50mg/ 100 + 25mg	Comprimido simples	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A®	08/2021
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Stalevo®	50 + 12,5 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/ 200 + 50 + 200mg	Comprimido revestido	Novartis Biociência S.A®	03/2019
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Prolopa®	100 + 25mg	Cápsula gelatinosa dura com microgrânulos	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A®	08/2021
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Prolopa®	100 + 25mg	Comprimido dispersível	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A®	08/2021
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Prolopa®	150mg + (50mg + 50mg)	Comprimido de camada tripla	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A®	08/2021

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

As apresentações contendo levodopa como princípio ativo no mercado exterior incluem as associações de levodopa + carbidopa e de levodopa + carbidopa + entacapona. Nos Estados Unidos da América havia também a apresentação contendo apenas levodopa, mas esta está inativa, provavelmente devido a grande quantidade de fármaco que se deveria administrar para chegar algum efeito no local de ação, pois quase todo o fármaco é metabolizado pela enzima dopa-descarboxilase presente nos tecidos, e também aos efeitos adversos associados a essas grandes doses, como já mencionado. As formas

farmacêuticas disponíveis foram variáveis, comprimidos simples, comprimidos ou cápsulas de liberação estendida, comprimidos de desintegração oral e suspensão enteral¹¹ (Tabela 5).

Tabela 5. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para levodopa e suas associações.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Levodopa	Bendopa®	100mg/ 250mg/ 500mg	Cápsula simples	Valeant Pharm INTL®	Inativo
Levodopa	Dopar®	100mg/ 250mg/ 500mg	Cápsula simples	Shire®	Inativo
Levodopa	Larodopa®	100mg/ 250mg/ 500mg	Cápsula simples	Roche®	Inativo
Levodopa	Dopar®	250mg/ 500mg	Comprimido simples	Shire®	Inativo
Levodopa	Larodopa®	100mg/ 250mg/ 500mg	Comprimido simples	Roche®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Mayne Pharma®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Actavis Elizabeth®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Apotex Inc®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Mylan®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Sun Pharm Inds®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Sinemet®	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Merck Sharp Dohme®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	SCS®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	Watson Labs®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido simples	IDT Australia LTD®	Inativo
Levodopa +	Genérico	100 + 25mg/	Comprimido de	Mylan®	Ativo

Carbidopa		200 + 50mg	liberação estendida		
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 25mg/ 200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	Apotex®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 25mg/ 200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	Impax Labs®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 25mg/ 200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	Sun Pharm Inds®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 25mg/ 200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	Accord Hlphcare®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Sinemet CR®	100 + 25mg/ 200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	Merck Sharp Dohme®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	200 + 50mg	Comprimido de liberação estendida	KV Pharm®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido de desintegração oral	Sun Pharma Global®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido de desintegração oral	Mylan®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Genérico	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido de desintegração oral	Impax Labs®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Parcopa®	100 + 10mg*/ 100 + 25mg*/ 250 + 25mg*	Comprimido de desintegração oral	UCB Inc®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Carbilev®	100 + 10mg/ 100 + 25mg/ 250 + 25mg	Comprimido para suspensão oral	Ranbaxy®	Inativo
Levodopa + Carbidopa	Duopa®	20 + 4,63mg/mL	Suspensão enteral	Abbvie®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Rytary®	95 + 23,75mg/ 145 + 36,25mg/ 195 + 48,75mg/ 245 + 61,25mg	Cápsula de liberação estendida	Impax Labs Inc®	Ativo
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Genérico	100 + 25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg	Comprimido simples	Sun Pharma Global®	Ativo
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Genérico	50 + 12,5 + 200mg/ 75 + 18,75 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 125 + 31,25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/	Comprimido simples	Wockhardt LTD®	Ativo

		200 + 50 + 200mg			
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Stalevo®	50 + 12,5 + 200mg/ 75 + 18,75 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 125 + 31,25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/ 200 + 50 + 200mg	Comprimido simples	Orion Pharma®	Ativo

Fonte: Food and Drug Administration - FDA¹¹.

*Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or efficacy reasons.

As apresentações disponíveis na Europa incluem comprimido revestido e cápsula dura de liberação modificada com as mesmas associações mencionadas na tabela anterior¹² (Tabela 6).

Tabela 6. Apresentações disponíveis na Europa para levodopa e suas associações.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Genérico	50 + 12,5 + 200mg/ 75 + 18,75 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 125 + 31,25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/ 175 + 43,75 + 200mg/ 200 + 50 + 200mg	Comprimido revestido	Orion Corporation®	Ativo
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Corbilta®	50 + 12,5 + 200mg/ 75 + 18,75 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 125 + 31,25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/ 175 + 43,75 + 200mg/ 200 + 50 + 200mg	Comprimido revestido	Orion Corporation®	Ativo
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Stalevo®	50 + 12,5 + 200mg/ 75 + 18,75 + 200mg/ 100 + 25 + 200mg/ 125 + 31,25 + 200mg/ 150 + 37,5 + 200mg/ 175 + 43,75 + 200mg/ 200 + 50 + 200mg	Comprimido revestido	Orion Corporation®	Ativo
Levodopa + Carbidopa	Numient®	95 + 23,75mg/ 145 + 36,25mg/ 195 + 48,75mg/ 245 + 61,25mg	Cápsula dura de liberação modificada	Impax Laboratories Ireland Limited®	Ativo

Fonte: European Medicines Agency - EMEA¹².

Deve-se destacar que apenas carbidopa é utilizado como inibidor da descarboxilase tanto na busca pelo FDA quanto pelo EMEA, sendo que a benserazida está disponível apenas no Brasil.

Agonistas dopaminérgicos

Dentre os agonistas dopaminérgicos pesquisados o fármaco que teve destaque quanto a sua forma farmacêutica no Brasil foi o cloridrato de apomorfina, na apresentação de comprimido sub-lingual. Esta forma farmacêutica é interessante por evitar o efeito de primeira passagem hepática, podendo ser administrado em baixas doses. Entretanto, esta apresentação teve seu registro vencido, o qual não foi renovado. As outras formas farmacêuticas observadas foram de comprimido simples, tanto para o dicloridrato de pramipexol, quanto para o mesilato de bromocriptina, comprimido de liberação estendida para o dicloridrato de pramipexol monoidratado e cápsula gelatinosa dura de liberação retardada para o mesilato de bromocriptina, cujo registro estava inativo (Tabela 7)¹⁰.

Tabela 7. Apresentações disponíveis no Brasil para agonistas dopaminérgicos.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Cloridrato de apomorfina	Uprima®	2mg / 3mg	Comprimido sub-lingual	Abbott Laboratórios do Brasil LTDA®	09/2006
Dicloridrato de Pramipexol	Agamir®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Nova Química Farmacêutica S/A®	03/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Actavis Farmacêutica LTDA®	01/2022
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A®	04/2022
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Biosintética Farmacêutica LTDA®	04/2022
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	EMS S/A®	02/2023
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Fundação Oswaldo Cruz®	10/2022
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Germed Farmacêutica LTDA®	09/2023
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	LeGrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA®	03/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Nova Química Farmacêutica S/A ®	03/2023
Dicloridrato de	Genérico	0,125mg /	Comprimido Simples	Sandoz do Brasil	08/2020

Pramipexol		0,25mg / 1mg		Indústria Farmacêutica LTDA®	
Dicloridrato de Pramipexol	Livipark®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA®	09/2020
Dicloridrato de Pramipexol	Mipexol®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	EMS Sigma Pharma LTDA®	03/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Parki®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Germed Farmacêutica LTDA®	03/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Pramipezan®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Actavis Farmacêutica LTDA®	10/2020
Dicloridrato de Pramipexol	Pramisun®	0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Sun Farmacêutica do Brasil LTDA®	09/2021
Dicloridrato de Pramipexol	Sifrogran®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	LeGrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA®	03/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Sifrol®	0,125mg / 0,25mg / 0,375mg / 0,75mg / 1mg / 1,5mg / 3mg / 4,5mg	Comprimido Simples	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA®	06/2018
Dicloridrato de Pramipexol	Stabil®	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A®	04/2022
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg / 0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Fundação para o Remédio Popular - FURP®	09/2019
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,25mg / 1mg	Comprimido Simples	Ranbaxy Farmacêutica LTDA®	04/2022
Dicloridrato de Pramipexol Monoidratado	Genérico	0,375mg / 0,75mg / 1,5mg / 3mg	Comprimido de Liberação Estendida	Eurofarma Laboratórios S.A.®	03/2020
Dicloridrato de Pramipexol Monoidratado	Pisa®	0,375mg / 0,75mg / 1,5mg / 3mg	Comprimido de Liberação Estendida	Eurofarma Laboratórios S.A.®	02/2021
Dicloridrato de Pramipexol Monoidratado	Quera LP®	0,375mg / 0,75mg / 1,5mg / 3mg	Comprimido de Liberação Estendida	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA®	03/2022
Dicloridrato de Pramipexol Monoidratado	Tulipax®	0,375mg / 0,75mg / 1,5mg / 3mg	Comprimido de Liberação Estendida	Momenta Farmacêutica LTDA®	11/2020
Dicloridrato de Pramipexol Monoidratado	Minérgi®	0,375mg / 0,75mg / 1,5mg / 3mg	Comprimido Revestido de Liberação Estendida	Supera Farma Laboratórios S.A®	07/2020
Mesilato de Bromocriptina	Parlodel®	2,5mg	Comprimido Simples	Novartis Biociências S.A	05/2021

Mesilato de Bromocriptina	Parlodel®	2,5mg / 5mg	Cápsula gelatinosa dura de liberação retardada	Novartis Biociências S.A	Inativa
----------------------------------	-----------	-------------	--	--------------------------	---------

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

No exterior, o cloridrato de apomorfina está presente apenas como injeção subcutânea nos Estados Unidos¹¹. O dicloridrato de pramipexol possui as formas de comprimidos simples e comprimidos de liberação estendida. O mesilato de bromocriptina está disponível como comprimido ou cápsula simples apenas (Tabela 8).

Tabela 8. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para agonistas dopaminérgicos.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Cloridrato de apomorfina	Apokyn®	30mg/3mL (10mg/mL)	Injeção subcutânea	US Worldmeds®	Ativo
Cloridrato de apomorfina	Apokyn®	20mg/2mL (10mg/mL)	Injeção subcutânea	US Worldmeds®	Inativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Barr®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Zydus Pharms USA Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Alembic Pharms LTDA®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Watson Labs®	Inativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Mylan®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Sun Pharm Inds Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Breckenridge Pharm®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Apotex Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Actavis GRP PTC®	Inativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Teva Pharms®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Torrent Pharms®	Ativo

Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Glenmark Generics®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido simples	Sciegen Pharms Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido simples	Macleods Pharms LTDA®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido simples	Aurobindo Pharma LTDA®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido simples	Strides Pharma®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Mirapex®	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido simples	Boehringer Ingelheim®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,125mg/ 0,25mg/ 0,5mg/ 0,75mg/ 1mg/ 1,5mg	Comprimido Simples	Sandoz®	Inativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 3mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Actavis Elizabeth®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 2,25mg/ 3mg/ 3,75mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Macleods Pharms LTDA®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 3mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Dr Reddys Labs LTDA®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	2,25mg/ 3,75mg	Comprimido de liberação estendida	Actavis Elizabeth®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 2,25mg/ 3mg/ 3,75mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Anchen Pharms®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 3mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Sandoz Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Genérico	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 2,25mg/ 3mg/ 3,75mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Zydus Pharms USA Inc®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol	Mirapex ER®	0,375mg/ 0,75mg/ 1,5mg/ 2,25mg/ 3mg/ 3,75mg/ 4,5mg	Comprimido de liberação estendida	Boehringer Ingelheim	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Genérico	5mg (eq base)	Cápsula simples	Mylan®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Genérico	5mg (eq base)	Cápsula simples	Zydus Pharms USA Inc®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Parlodel®	5mg (eq base)	Cápsula simples	US Pharms Holdings I®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Genérico	5mg (eq base)	Cápsula simples	Lek Pharm®	Inativo

Mesilato de Bromocriptina	Genérico	2,5mg (eq base)	Comprimido simples	Mylan®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Genérico	2,5mg (eq base)	Comprimido simples	Paddock LLC®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Genérico	2,5mg (eq base)	Comprimido simples	Sandoz Inc®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Cycloset®	0,8mg (eq base)	Comprimido simples	Veroscience®	Ativo
Mesilato de Bromocriptina	Parlodel®	2,5mg (eq base)	Comprimido simples	US Pharms Holdings I®	Ativo

Fonte: Food and Drug Administration - FDA¹¹.

Na Europa, o cloridrato de apomorfina não possui forma ativa e não há registro de mesilato de bromocriptina¹². O pramipexol possui as apresentações de comprimidos simples e comprimidos de liberação estendida, assim como encontrado no FDA (Tabela 9)¹¹.

Pode-se observar que o cloridrato de apomorfina é um fármaco versátil quanto a sua forma farmacêutica, sendo comercializado na forma de injeção subcutânea nos EUA¹¹ e, anteriormente, como comprimido sub-lingual no Brasil¹⁰. O fármaco que observa-se um maior interesse na comercialização é o dicloridrato de pramipexol, tendo uma grande variedade de formas farmacêuticas, dosagens e até mesmo variedades entre referência, similares ou genéricos dentro de uma mesma empresa^{10,11,12}.

Tabela 9. Apresentações disponíveis na Europa para agonistas dopaminérgicos.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Cloridrato de Apomorfina	Ixense®	NI	NI	Takeda Europe R&D Centre Ltd.®	Inativo
Cloridrato de Apomorfina	Taluvian®	NI	NI	Abbott S.r.l.®	Inativo
Cloridrato de Apomorfina	Uprima®	NI	NI	Abbott Laboratories Ltd.®	Inativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Mirapexin®	0,088mg/ 0,18mg/ 0,35mg/ 0,7mg/ 1,1mg	Comprimido simples	Boehringer Ingelheim International GmbH®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Oprymea®	0,088mg/ 0,18mg/ 0,35mg/ 0,7mg/ 1,1mg	Comprimido simples	Krka, d.d., Novo mesto®	Ativo

Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Pramipexole Accord®	0,088mg/ 0,18mg/ 0,35mg/ 0,7mg/ 1,1mg	Comprimido simples	Accord Healthcare Ltd®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Pramipexole Teva®	0,088mg/ 0,18mg/ 0,35mg/ 0,7mg	Comprimido simples	Teva Pharma B.V.®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Sifrol®	0,088mg/ 0,18mg/ 0,35mg/ 0,7mg/ 1,1mg	Comprimido simples	Boehringer Ingelheim International GmbH®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Sifrol®	0,26mg/ 0,52mg/ 1,05mg/ 1,57mg/ 2,1mg/ 2,62mg/ 3,15mg	Comprimido de liberação estendida	Boehringer Ingelheim International GmbH®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Mirapexin®	0,26mg/ 0,52mg/ 1,05mg/ 1,57mg/ 2,1mg/ 2,62mg/ 3,15mg	Comprimido de liberação estendida	Boehringer Ingelheim International GmbH®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Opryme®	0,26mg/ 0,52mg/ 1,05mg/ 1,57mg/ 2,1mg/ 2,62mg/ 3,15mg	Comprimido de liberação estendida	Krka, d.d., Novo mesto®	Ativo
Dicloridrato de Pramipexol Monohidratado	Daquiran®			Dr. Karl Thomae GmbH®	Inativo

Fonte: *European Medicines Agency* - EMEA¹².

NI: não informado.

Cloridrato de amantadina

O cloridrato de amantadina possui apenas um fabricante no Brasil, o qual disponibiliza o fármaco na forma de comprimidos simples (Tabela 10)¹⁰.

Tabela 10. Apresentações disponíveis no Brasil para o cloridrato de amantadina.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Cloridrato de Amantadina	Mantidan®	100mg	Comprimidos Simples	Momenta Farmacêutica LTDA®	08/2021

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

No exterior encontra-se nas formas de cápsulas ou comprimidos simples, além de cápsulas de liberação estendida e xarope, o qual recebe destaque por ser uma formulação líquida, de mais fácil deglutição para o público em geral¹¹ (Tabela 11). Na busca pelo EMEA não houve registro do fármaco¹².

Tabela 11. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para cloridrato de amantadina.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Newgen Pharms LLC®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Watson Labs Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Zydus Pharms USA Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Heritage Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Lannett Holdings Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Alembic Pharms LTDA®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Strides Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Sandoz®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Bionpharma Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	USL Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Watson Labs®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Cápsula simples	Actavis Elizabeth®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Symadine®	100mg	Cápsula simples	Solvay®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Symmetrel®	100mg	Cápsula simples	Endo Pharms®	Inativo*
Cloridrato de Amantadina	Gocovri®	68,5mg (eq base) 137mg (eq base)	Cápsula de liberação estendida	Adamas Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Comprimido simples	Watson Labs Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Comprimido simples	Strides Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Comprimido simples	USL PHARMA	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	100mg	Comprimido simples	Newgen Pharms LLC®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Symmetrel®	100mg	Comprimido simples	Endo Pharms®	Inativo*
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Wockhardt®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Pharm Assoc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Hi Tech Pharma®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Mikart®	Ativo

Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	CMP Pharma Inc®	Ativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Teva Pharms®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	G and W Labs Inc®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Silarx®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Genérico	50mg/5mL	Xarope	Vintage®	Inativo
Cloridrato de Amantadina	Symmetrel®	50mg/5mL	Xarope	Endo Pharms®	Inativo*

Fonte: *Food and Drug Administration - FDA*¹¹.

*O Registro Federal determina que o produto não foi descontinuado ou inativado por razões de segurança ou eficácia.

Cloridrato de selegilina

A forma farmacêutica disponível no Brasil para o cloridrato de selegilina é o comprimido simples. Tanto a drágea simples quanto o comprimido revestido possuem registro vencido ou inativo¹⁰ (Tabela 12).

No exterior, as formas farmacêuticas disponíveis são comprimidos simples, comprimidos de desintegração oral e cápsulas simples. Ganha destaque ainda o fato de que existe a apresentação de selegilina, a qual está na forma de sistema transdérmico e de filme de liberação estendida transdérmico, os quais são de interesse, pois são de fácil aplicação levando em consideração as características da doença e também o tempo que o paciente necessita de uma nova administração, no caso do filme de liberação estendida¹¹ (Tabela 13). Não foi encontrada nenhuma apresentação para o fármaco na busca pelo EMEA¹².

Tabela 12. Apresentações disponíveis no Brasil para o cloridrato de selegilina.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Cloridrato de Selegilina	Elepril®	5mg	Comprimido Revestido	Laboratório Americano de Farmacoterapia S/A®	10/2007
Cloridrato de Selegilina	Elepril®	10mg	Comprimido Revestido	Laboratório Americano de Farmacoterapia S/A®	Inativo
Cloridrato de Selegilina	Jumexil®	5mg	Comprimido Simples	Chiesi Farmacêutica LTDA®	03/2023
Cloridrato de Selegilina	Niar®	5mg	Comprimido Simples	Abbot Laboratórios do Brasil LTDA®	09/2022

Cloridrato de Selegilina	Niar®	5mg	Comprimido Simples	Knoll Prods Quims Farmacêuticos LTDA®	09/2007
Cloridrato de Selegilina	Niar®	5mg	Comprimido Simples	Laboratório Teuto Brasileiro S/A	05/2012
Cloridrato de Selegilina	Jumexil®	10mg	Drágea Simples	Chiesi Farmacêutica LTDA®	Inativo

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

Tabela 13. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para cloridrato de selegilina.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Mylan®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Apotex Inc®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Boscogen®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Apotex®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Somerset®	Inativo*
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	G and W Labs Inc®	Inativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Comprimido simples	Chartwell Molecules®	Inativo
Cloridrato de Selegilina	Zelapar®	1,25mg	Comprimido de desintegração oral	Valeant Pharm INTL®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Cápsula simples	Dava Pharms Inc®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Eldepryl®	5mg	Cápsula simples	Somerset®	Ativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Cápsula simples	Siegfried®	Inativo
Cloridrato de Selegilina	Genérico	5mg	Cápsula simples	Lannet Holdings Inc®	Inativo
Selegilina	Emsam®	6mg 9mg 12mg	Sistema transdérmico	Somerset®	Ativo
Selegilina	Emsam®	6mg/24h 9mg/24h 12mg/24h	Filme de liberação estendida transdérmico	Somerset®	Ativo

Fonte: Food and Drug Administration - FDA¹¹.

*O Registro Federal determina que o produto não foi descontinuado ou inativado por razões de segurança ou eficácia.

Inibidores da COMT

Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, possuem apenas a forma de comprimido revestido disponível no Brasil¹⁰ (Tabela 14).

Tabela 14. Apresentações disponíveis no Brasil para inibidores da COMT.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Tolcapona	Tasmar®	100mg	Comprimido revestido	Cellera Farmacêutica S.A.®	05/2021
Entacapona	Comtan®	200mg	Comprimido revestido	Novartis Biociência S.A.*	12/2018
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido revestido	EMS S/A®	01/2021
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido revestido	Fundação para o remédio popular - FURP®	12/2018
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido revestido	Indústria Química do Estado de Goiás S/A®	12/2018
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido revestido	Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas SA®	12/2018
Entacapona	Entarkin®	200mg	Comprimido revestido	EMS Sigma Pharma LTDA®	01/2021

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

*Stalevo da Novartis®, mencionado na tabela de levodopa.

Tanto a tolcapona quanto a entacapona possuem apenas comprimido simples como forma farmacêutica disponível nos Estados Unidos¹¹ (Tabela 15), enquanto na Europa podemos observar que há apenas comprimidos revestidos¹² (Tabela 16), parecendo não haver o interesse em outras formas tanto no Brasil quanto no exterior, o que surpreende, dado o tempo de meia-vida e o número de administrações diárias destes fármacos.

Tabela 15. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para inibidores da COMT.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Tolcapona	Genérico	100mg	Comprimido simples	Par Pharm Inc®	Ativo
Tolcapona	Tasmar®	100mg	Comprimido simples	Valeant Pharms LLC®	Ativo
Tolcapona	Tasmar®	200mg	Comprimido simples	Valeant Pharms LLC®	Inativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Macleods Pharms LTDA®	Ativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Aurobindo Pharma LTDA®	Ativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Ajanta Pharma LTDA®	Ativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Sun Pharma Global®	Ativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Wockhardt LTDA®	Ativo

Entacapona	Comtan®	200mg	Comprimido simples	Orion Pharma®	Ativo
Entacapona	Genérico	200mg	Comprimido simples	Mylan Pharms Inc®	Inativo

Fonte: *Food and Drug Administration - FDA*¹¹.

*Formulações contendo entacapona, levodopa e carbidopa estão mencionadas na tabela de levodopa.

Tabela 16. Apresentações disponíveis na Europa para inibidores da COMT.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Tolcapona	Tasmar®	100mg / 200mg	Comprimido revestido	Meda AB®	Ativo
Entacapona	Comtan®	200mg	Comprimido revestido	Novartis Europharm Limited®	Ativo
Entacapona	Comtess®	200mg	Comprimido revestido	Orion Corporation®*	Ativo
Entacapona	Entacapone Orion®	200mg	Comprimido revestido	Orion Corporation®*	Ativo
Entacapona	Entacapone Teva®	200mg	Comprimido revestido	Teva Pharma B.V.®	Ativo

Fonte: *European Medicines Agency - EMEA*¹².

*Stalevo e Corbilta da Orion Corporation, mencionados na tabela de levodopa.

Anticolinérgicos

No Brasil, o cloridrato de triexifenidil é disponibilizado na forma de comprimidos simples, já o cloridrato de biperideno possui as formas de comprimido simples e comprimido revestido de liberação retardada, além de possuir a apresentação como lactato de biperideno disponível na forma de solução injetável¹⁰ (Tabela 17).

O cloridrato de biperideno está com ambas as apresentações, antes disponíveis, inativas pelo FDA. Para o cloridrato de triexifenidil apenas comprimidos simples e elixires possuem registro ativo. O elixir é uma forma que se destaca, pois pouco é preparado atualmente, é dissolvido o princípio ativo numa solução contendo certa porcentagem de álcool etílico, sendo esta uma preparação líquida de fácil administração para pacientes com problemas de deglutição como mencionado para xaropes¹¹ (Tabela 18). Não foram encontradas apresentações dos fármacos na busca pelo EMEA¹².

Tabela 17. Apresentações disponíveis no Brasil para anticolinérgicos.

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Vencimento do registro
Cloridrato de Biperideno	Akineton®	2mg	Comprimido simples	Laboratórios Bagó do Brasil S/A®	03/2022
Cloridrato de Biperideno	Cinetol®	2mg	Comprimido simples	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA®	02/2019
Cloridrato de Biperideno	Propark®	2mg	Comprimido simples	União Química Farmacêutica Nacional S/A®	12/2020
Cloridrato de Biperideno	Akineton®	4mg	Comprimido revestido de liberação retardada	Laboratórios Bagó do Brasil S/A®	03/2022
Lactato de Biperideno	Cinetol®	5mg/mL	Solução injetável	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA®	02/2019
Lactato de Biperideno	Propark®	5mg/mL	Solução injetável	União Química Farmacêutica Nacional S/A®	12/2020
Cloridrato de Triexifenidil	Artane®	2mg/ 5mg	Comprimido simples	Apsen Farmacêutica S/A®	10/2022

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa¹⁰.

Tabela 18. Apresentações disponíveis nos Estados Unidos da América para anticolinérgicos

Fármaco	Nome Comercial	Dose	Forma Farmacêutica	Empresa	Status do registro
Cloridrato de Biperideno	Akineton®	2mg	Comprimido simples	Abbvie®	Inativo
Lactato de Biperideno	Akineton®	5mg/mL	Injetável	Abbvie®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Watson Labs®	Ativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Vintage Pharms LLC®	Ativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Natco Pharma LTDA®	Ativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Hikma Pharms®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	5mg	Comprimido simples	Nylos®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Watson Labs®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg / 5mg	Comprimido simples	Watson Labs®	Inativo

Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg	Comprimido simples	Vanguard®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Artane®	2mg / 5mg	Comprimido simples	Lederle®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Tremin®	2mg / 5mg	Comprimido simples	Schering®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Artane®	5mg	Cápsula de liberação estendida	Lederle®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg/5mL	Elixir	Pharm Assoc®	Ativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg/5mL	Elixir	Mikart®	Ativo
Cloridrato de Triexifenidil	Genérico	2mg/5mL	Elixir	Pharm Ventures®	Inativo
Cloridrato de Triexifenidil	Artane®	2mg/5mL	Elixir	Lederle®	Inativo

Fonte: Food and Drug Administration - FDA¹¹.

5. DISCUSSÃO

Ao analisar os dados obtidos entre os medicamentos pesquisados pode-se notar uma variedade de formas farmacêuticas para os diversos medicamentos. Deve-se observar que para o público alvo, pacientes com a doença de Parkinson, geralmente idosos, há uma quantidade de medicamentos de difícil administração individual, necessitando de outra pessoa para que este paciente mantenha o tratamento.

Observa-se que tanto no Brasil como no exterior há predominância de formas farmacêuticas sólidas, sempre destacadas pelos comprimidos simples. Das 54 apresentações com registro ativo na Anvisa, 52 (96,30%) são sólidos e há apenas duas apresentações líquidas na forma de solução injetável (3,70%) (Fig. 3). No exterior, levando em consideração tanto FDA quanto EMEA, apenas 11 (10%) das 110 apresentações ativas são de formas diversas, enquanto 99 (90%) são formas farmacêuticas sólidas (Fig. 4).

Os comprimidos, além de terem maior precisão de dose, baixo custo e boa estabilidade^{14,15} possuem uma via conveniente e segura de administração¹⁴. Entretanto, nem sempre são de fácil administração no paciente idoso portador da doença de Parkinson, pois sua ingestão é dificultada¹⁵. Ainda assim, é a forma predominante independentemente do mercado analisado. No Brasil, a segunda forma de maior disponibilidade é de comprimidos revestidos, os quais facilitam a deglutição por ter uma superfície mais suave e deslizando, o que é interessante para o paciente. Além disso, o revestimento do comprimido pode também ser utilizado para mascarar características organolépticas desagradáveis, proteger os componentes da formulação, evitar incompatibilidades e/ou obter uma liberação controlada do fármaco^{15,16} se esta for a finalidade do revestimento dos comprimidos que o contém (Fig. 3).

Na Figura 3 são apresentadas as principais formas farmacêuticas comercializadas no Brasil.

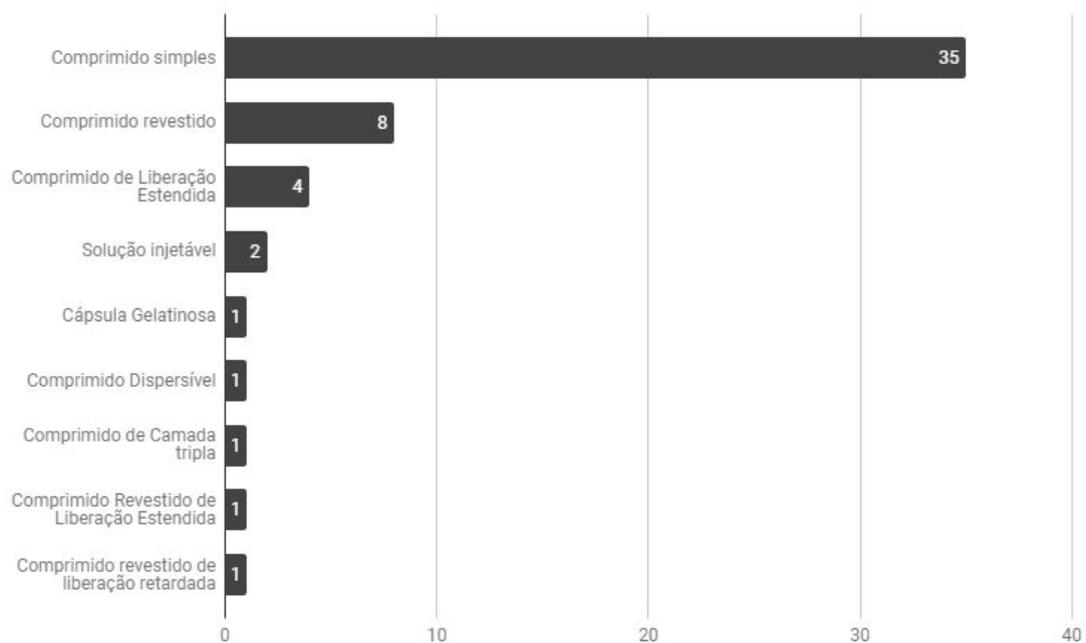


Fig. 3. Formas farmacêuticas de antiparkinsonianos mais presentes no Brasil.

No exterior a segunda forma que se destaca é a de comprimidos de liberação estendida, os quais facilitam a adesão do paciente quanto a administração, pois estes mantêm as concentrações do fármaco por mais tempo podendo ser administrados em intervalos maiores. A distribuição das formas farmacêuticas de antiparkinsonianos comercializados no exterior é apresentada na Figura 4.

Além dos comprimidos de liberação estendida, chama ainda a atenção o número de produtos com outras apresentações de liberação modificada como adesivos transdérmicos, cápsulas de liberação estendida, injeção subcutânea e suspensão enteral.

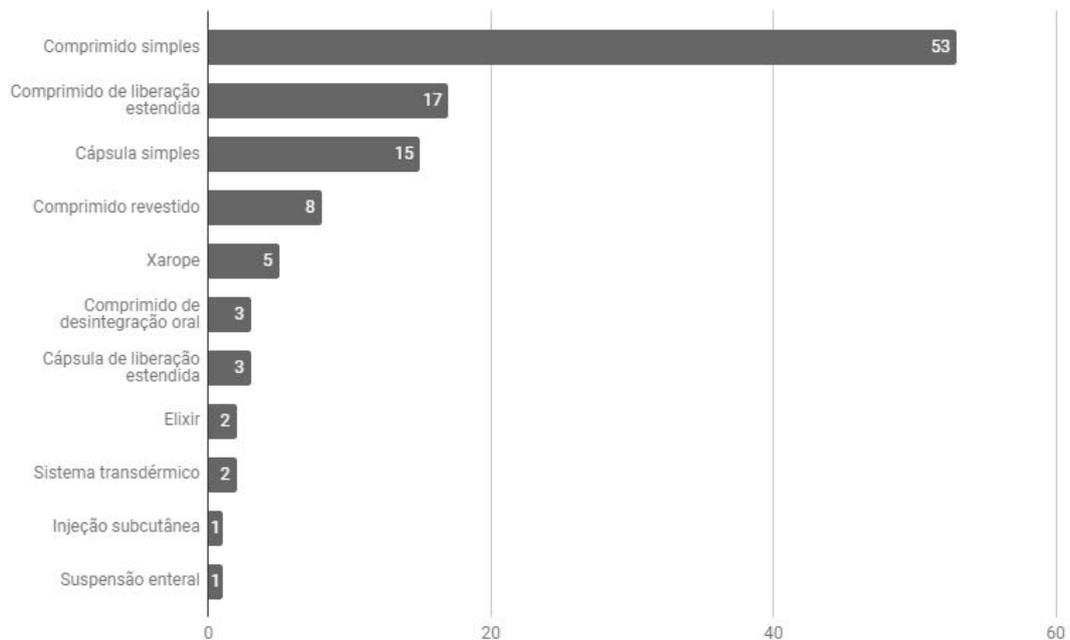


Fig. 4. Gráfico elucidando as formas farmacêuticas de antiparkinsonianos mais presentes no exterior.

Para o levodopa as formas que merecem destaque são as de comprimidos dispersíveis e suspensão enteral. As formas de comprimidos dispersíveis, em sua maioria, podem facilitar a deglutição, uma vez que necessitam ser dissolvidas em água para formar uma suspensão leitosa, porém, o paciente em crise de tremores terá dificuldade para tomar toda a dose adequadamente, pois parte do líquido pode ser jogada ao ar dependendo do grau de sintomas que este venha a ter. Outra forma diferenciada para o fármaco é a de suspensão enteral, a qual é aplicada pelo estômago, disponível apenas nos Estados Unidos. É administrado em pacientes com doença em estágio avançado, agindo por 16 horas através de uma bomba¹⁷. Uma desvantagem da via é que o tubo que se insere no estômago pode vir a ser uma porta de entrada para microrganismos, além de efeitos adversos que podem vir a ocorrer, como bloqueio do estômago ou intestino, sangramento de úlceras estomacais ou intestinais entre outros¹⁸, entretanto, é uma forma que facilita o dia a dia do portador de Parkinson em estágios avançados da doença. Na Europa não existe grande variedade para o fármaco e nenhuma forma de interesse especial. A disponibilidade de diversas formas para este fármaco não

é uma surpresa, uma vez que, apesar de suas desvantagens, é o fármaco de escolha para a doença, sendo de interesse para a indústria.

Para a levodopa ainda, não foi encontrada nenhuma apresentação contendo benserazida no exterior. Fazendo uma busca rápida sobre o assunto para tentar compreender o porquê foram encontradas evidências de desenvolvimento de anormalidades em esqueletos de rato, mas também não há evidências de qualquer desordem de metabolismo dos ossos em homens. Além disso, há recomendação de produtos licenciados que a benserazida não deve ser administrada em pacientes abaixo de 25 anos de idade, nem para grávidas ou mulheres em idade fértil na ausência de contracepção adequada⁸. Estes relatos sugerem que o uso da benserazida talvez deva ser melhor investigado quanto aos efeitos que pode causar.

Parece haver pouco interesse na produção do cloridrato de apomorfina ao observar que apenas Estados Unidos deu continuidade para sua comercialização. Na Europa não foi encontrada nenhuma forma farmacêutica e no Brasil houve o vencimento do registro há mais de dez anos. Observa-se que é um fármaco versátil, já que no Brasil era comercializado como comprimido sub-lingual e nos Estados Unidos como injeção subcutânea. A forma sub-lingual é interessante, pois não há efeito de primeira passagem pelo fígado e permitem rápida absorção do fármaco^{14,15}. Além das formas comercializadas há ainda estudos como apomorfina inalada e em tecnologias de *patch pump*¹⁹. A injeção subcutânea Apokyn, está disponível na forma de caneta, o que gera comodidade para o paciente que, sob início de crise, terá como administrar o medicamento onde estiver, entretanto, se os sintomas estiverem fortes, há dificuldade para que o paciente aplique em si, pois os tremores dificultarão a sua administração.

Há grande variedade de fabricantes e nomes comerciais, além dos genéricos, para o dicloridrato de pramipexol, porém, há basicamente duas formas disponíveis, a de comprimido simples e a de comprimidos de liberação estendida (revestidos ou não). Ainda levando em consideração os agonistas

dopaminérgicos, o mesilato de bromocriptina não possui formas farmacêuticas que facilitem a administração e adesão do paciente portador da doença de Parkinson, apenas comprimidos e cápsulas simples estão ativos.

O cloridrato de amantadina está disponível no Brasil como comprimido simples, sendo produzido por apenas uma indústria em uma única dosagem, enquanto que no exterior possui um forma diferente dentre as disponíveis que é a de xarope. Como é uma forma farmacêutica líquida gera comodidade para o paciente com dificuldade de deglutição²⁰, levando ainda em consideração que em uma crise de tremores podem ocorrer problemas de administração. Geralmente é administrada na pediatria^{20,21} ou geriatria²⁰ por não conter álcool, possuir sabor agradável²¹, e facilitar a deglutição, além disso, na forma de solução é mais rapidamente disponibilizado para a absorção, gerando uma rápida resposta terapêutica quando comparada às formas farmacêuticas sólidas²⁰.

A selegilina é um fármaco que possui uma forma farmacêutica conveniente para a doença, pois há a disponibilidade de sistema transdérmico e filme de liberação estendida transdérmico. Estes são de fácil aplicação levando em consideração as características da doença e também o tempo que o paciente necessitará de uma nova administração, no caso do filme de liberação estendida que será aplicado a cada 24h. Diferentemente das formas tópicas clássicas, esta permite um controle da posologia e a manutenção constante dos níveis plasmáticos do medicamento durante o tempo de aplicação do sistema. Desta maneira são interessantes para medicamentos que necessitam de tratamentos prolongados, especialmente de uso contínuo, que demandem baixos níveis plasmáticos e durante grandes períodos de tempo. Algumas de suas vantagens são a melhora na biodisponibilidade e eficácia dos medicamentos que passam pelo efeito de primeira passagem pela via oral, evitam os riscos e inconvenientes da administração intravenosa, mantém de forma prolongada e constante os níveis plasmáticos dentro das faixas terapêuticas, permitem colaboração por parte do paciente, além de permitir que o tratamento seja interrompido com a retirada do sistema da

pele^{22,23}. Apesar de todas estas vantagens, esta forma de interesse está disponível apenas nos Estados Unidos da América, no Brasil há apenas as formas de comprimidos e drágeas simples e comprimidos revestidos. Além disso há também comprimidos de desintegração oral numa dose bem menor do que a usual.

Para os inibidores da COMT não há destaque quanto a forma farmacêutica independentemente do país, há comprimidos simples e revestidos apenas.

No caso dos anticolinérgicos, há o lactato de biperideno na forma de solução injetável, tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos, forma interessante para tratamento emergencial. Já o cloridrato de triexifenidil possui a forma de elixir, uma forma farmacêutica líquida que facilita a deglutição utilizada para fármacos com baixa solubilidade em água pura e maior solubilidade em solução hidroalcoólica²¹.

Foram analisados ainda os preços disponíveis para cada medicamento disponibilizado no Brasil segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com fim comparativo. Na tabela a seguir estarão contemplados o Preço Fábrica (PF) dos fármacos. O PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento, sendo este o preço máximo para que se venda o produto para farmácias. No CMED ainda encontramos o Preço Máximo ao Consumidor, que é o preço a ser praticado pelo comércio varejista de medicamentos, ou seja, farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Os preços são calculados utilizando o ICMS por Estados ou Distrito Federal, deste modo, foram utilizados os dados sem adição de imposto, com ICMS 0%, sendo necessário, portanto a adição dos impostos que variam de 12-20%²⁴. Na tabela a seguir estão listados os preços dos medicamentos registrados no Brasil utilizando o PF (Tabela 19).

Tabela 19: preços médios de fabricação dos fármacos preconizados pelo Ministério da Saúde.

Fármaco	Forma Farmacêutica	Dose	Preço médio/30 unidades/caixa*
Levodopa + Carbidopa	Comprimido simples	250 + 25mg	R\$31,00
Levodopa + Cloridrato de benserazida	Comprimido simples	100 + 25mg	R\$26,99
		200 + 50mg	R\$43,92
	Comprimido dispersível	100 +25mg	R\$40,07
	Cápsula gelatinosa dura de liberação retardada	100 + 25mg	R\$40,07
	Comprimido de camada tripla	200 + 50mg	R\$54,95
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	Comprimido revestido	50mg + 12,5 + 200mg	R\$134,58
		100 + 25 + 200mg	R\$141,43
		150 + 37,5 + 200mg	R\$148,30
		200 + 50 + 200mg	R\$155,77
Dicloridrato de Pramipexol	Comprimido simples	0,125mg	R\$18,37
		0,250mg	R\$44,05
		1mg	R\$162,09
	Comprimido de liberação prolongada (revestido ou não)	0,375mg	R\$56,03
		0,750mg	R\$114,71
		1,5mg	R\$213,63
		3mg	R\$588,73
Mesilato de Bromocriptina	Comprimido simples	2,5mg	R\$68,53
Tolcapona	Comprimido revestido	100mg	R\$131,84
Entacapona	Comprimido revestido	200mg	R\$111,54
Cloridrato de Amantadina	Comprimido simples	100mg	R\$10,67
Cloridrato de Selegilina	Comprimido simples	5mg	R\$44,67
Cloridrato de Biperideno	Comprimido simples	2mg	R\$ 15,20
	Comprimido revestido de liberação retardada	4mg	R\$14,15

Lactato de Biperideno	Solução injetável	5mg/mL	R\$73,60
Cloridrato de Triexifenidil	Comprimido simples	2mg	R\$6,60
		5mg	R\$7,72

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

*Exceto, mesilato de bromocriptina (28 unidades/caixa), cloridrato de amantadina (20 unidades/caixa), cloridrato de biperideno de 2mg (75 unidades/caixa) e lactato de biperideno (50 unidades/caixa).

Ao analisar os preços médios dos medicamentos, pode-se observar uma grande variação de valores dependendo da apresentação disponibilizada, tanto com relação à forma farmacêutica quanto com a dosagem. Observa-se um perfil que corresponde a produtos de alto valor agregado em alguns casos, o que corrobora com a oportunidade de desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada juntamente com a análise dos tempos de meia-vida realizada anteriormente.

6. CONCLUSÃO

Como pode ser observado há uma grande variedade de produtos comercializados nos diferentes mercados avaliados, contemplando distintos mecanismos de ação, tratamentos e esquemas de administração bem como diferentes apresentações. Entretanto, a análise das formas farmacêuticas disponíveis demonstra que a grande maioria destas são formas sólidas clássicas, as quais não apresentam grande avanço tecnológico ou comodidade ao paciente portador da doença de Parkinson. Isto deve ser levado em consideração ao perceber que há espaço para o desenvolvimento de produtos que possam facilitar a vida deste paciente. Há, portanto, diversos fármacos candidatos que podem ser explorados para desenvolver formas farmacêuticas de liberação modificada, os quais poderão garantir maior conveniência ao paciente. Neste sentido, os fármacos rasagilina, tolcapona, entacapona e até levodopa apresentam características potencialmente interessantes para o desenvolvimento de FFLM. Por último, cabe ressaltar que análises complementares deverão ser realizadas para avaliar aspectos relacionados às possíveis vias de administração, tendo em vista a possibilidade de desenvolvimento de novas apresentações.

7. REFERÊNCIAS

- 1 Leonard, B. E. **Fundamentals of psychopharmacology**. 3rd ed, Chichester. Wiley, 1992, p. 319-340.
- 2 Standaert, D. G., Roberson, E. D. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central. In: Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª Ed., Porto alegre: Artmed, 2012. p. 610-619.
- 3 Goole, J., Amighi, K. **Levodopa delivery systems for the treatment of Parkinson's disease: An overview**. International Journal of Pharmaceutics 380, 2009.
- 4 Rieder, C. R. de M., Rotta, F. T. Antiparkinsonianos. In: Fuchs, F. D, Wannmacher, L. **Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional**. 4ª Ed., Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010, p. 701-710.
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-parkinson-republicado-livro-2010.pdf>. Acesso em: 03/12/2017.
- 6 Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 7ª Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, p. 485-489.
- 7 Guimarães, F. S. Bases Neurais. In: Graeff, F. G., Guimarães, F. S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2001, p. 53-68.
- 8 Sweetman S. (Ed), **Martindale**: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>. Acesso em: 12/06/2018.

- 9 Bigal, A., Harumi D., Luz M., Luccia de G., Bilton, T. **Disfagia do idoso: estudo videofluoroscópico de idosos com e sem doença de Parkinson.** Revista Distúrbios da Comunicação, São Paulo, 16 (2): 213-223, agosto, 2007.
- 10 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta a medicamentos e hemoderivados.** Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 28/12/2017.
- 11 United States of America. **Food and Drug Administration.** Disponível em: <https://www.fda.gov/>. Acesso em: 07/01/2018.
- 12 United Kingdom. **European Medicines Agency.** Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Acesso em: 09/01/2018.
- 13 Brasil. Biblioteca Virtual em Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 29/05/2018.
- 14 Alderborn, G. Comprimidos e compressão. In: Aulton, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 403, 418.
- 15 Sánchez, M. J. G., Buelga, D. S. Formas Sólidas Orales. In: Jato, J. L. V. **Tecnología Farmacéutica.** Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis, 2001, p. 90, 142-156.
- 16 Hogan, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: Aulton, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.445.
- 17 North Chicago. Abbvie Inc. **Duopa.** Disponível em: <https://duopa.com/>. Acesso em: 15/06/2018.
- 18 North Chicago. Abbvie Inc. **Medication guide, Duopa.** Disponível em: http://www.rxabbvie.com/pdf/duopa_pi.pdf#page=21. Acesso em: 15/06/2018.
- 19 Titova, N., Chaudhuri, K. R. **Apomorphine therapy in Parkinson's disease and future directions.** Parkinsonism and Related Disorders, 2016, p. 556-560.
- 20 Billany, M. Soluções. In: Aulton, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.328.

21 González, A. C. A. Formas Líquidas Orales. In: Jato, J. L. V. **Tecnología Farmacéutica**. Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis, 2001, p. 26-44.

22 Barry, B. Liberação transdérmica de fármacos. Aulton, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.528.

23 Rabasco, A. M. Nuevas Formas de Administración de Medicamentos. In: Jato, J. L. V. **Tecnología Farmacéutica**. Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis, 2001, p. 416-417.

24 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos**. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDAD E_2018-05-15.pdf/5a30020c-e3da-4ca4-9a0c-171d6cb87cad](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDAD+E_2018-05-15.pdf/5a30020c-e3da-4ca4-9a0c-171d6cb87cad). Acesso em: 06/06/2018.

25 Standaert, G., Galanter, J. M. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan, D. E., Tashjian Jr., A. H., Armstrong, E. J., Armstrong, A. W. **Princípios de Farmacologia. A base fisiopatológica da farmacologia**. 3ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, p. 188.