



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagens Terapêuticas na Doença de Parkinson: Intervenção do Farmacêutico

Jéssica Sofia Rodrigues Baião

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Carlos Adriano Albuquerque Andrade de Matos

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagens Terapêuticas na Doença de Parkinson: Intervenção do Farmacêutico

Jéssica Sofia Rodrigues Baião

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Carlos Adriano Albuquerque Andrade de Matos

2025

Abordagens Terapêuticas na Doença de Parkinson: Intervenção do Farmacêutico

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2025 Jéssica Sofia Rodrigues Baião

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Um medicamento só cumpre a sua missão quando é acompanhado por conhecimento, dedicação e proximidade.”

Jéssica Baião

Agradecimentos

A concretização desta monografia representa não apenas o fim de uma etapa académica, mas também o reflexo do apoio, incentivo e dedicação de todos aqueles que me acompanharam ao longo deste percurso.

Em primeiro lugar, expresso a minha mais profunda gratidão ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Matos, pela orientação científica, disponibilidade constante, rigor académico e confiança depositada, que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço de forma muito especial ao meu namorado, Márcio Leitão, pelo amor, compreensão e apoio incondicional, que me motivaram nos momentos mais desafiantes e me deram força para nunca desistir.

Aos meus amigos e afilhados, pela amizade genuína, incentivo e pelas palavras de encorajamento que tantas vezes tornaram este caminho mais leve e gratificante, e por todos os momentos que partilhamos, todas as noites de estudo que passamos juntos apoiando-nos nesta luta e partilhando a sabedoria de cada um.

Aos meus professores, que ao longo de todo o meu percurso académico partilharam conhecimento, valores e inspiração, contribuindo de forma decisiva para a minha formação profissional e pessoal.

Por fim mas não menos importante, agradeço do fundo do meu coração à minha família, pelo suporte incansável e pelo carinho que sempre me acompanharam. À minha mãe, pelo exemplo de dedicação e perseverança, à minha avó, pelo amor e sabedoria transmitidos, à minha irmã e ao meu irmão, pelo companheirismo e apoio incondicional em todas as fases da minha vida.

A todos os que, de alguma forma, estiveram presentes neste trajeto, deixo o meu sincero agradecimento, pois este trabalho é também fruto do vosso contributo.

Obrigada,
Jéssica Baião

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa, de origem idiopática que afeta o sistema nervoso central, conduzindo a uma deficiência do neurotransmissor dopamina e a uma deposição/acumulação da proteína α -sinucleína no tecido nervoso. Trata-se de uma doença de progressão lenta, que se pode manifestar através de sintomas motores (bradicinesia, rigidez, tremor de repouso, instabilidade postural) e não motores (depressão, distúrbios do sono, incontinência). O número de casos de parkinsonismo tem vindo a aumentar significativamente ao longo dos anos, sobretudo nos países mais desenvolvidos. A sua epidemiologia varia consoante a localização geográfica, sendo que na Europa estima-se que o número de casos esteja entre os 257 a 1400 doentes por 100 mil habitantes.

A presente dissertação tem como objetivos caracterizar a DP, a sua fisiopatologia e epidemiologia, identificar as especificidades dos fármacos utilizados nesta patologia, explorar superficialmente as abordagens não farmacológicas e entender de que forma é que o farmacêutico pode intervir nestes casos, contribuindo para um aumento da qualidade de vida dos doentes.

Nos indivíduos diagnosticados com DP, a abordagem terapêutica baseia-se essencialmente na reposição farmacológica dos níveis de dopamina ou na estimulação direta dos recetores dopaminérgicos. No entanto, o uso prolongado destes fármacos tende a perder eficácia. Em fases mais avançadas da doença, as opções terapêuticas eficazes são limitadas e, até ao momento, não existe tratamento capaz de impedir ou retardar o processo neurodegenerativo.

Assim, a intervenção do farmacêutico na terapêutica da DP assume uma enorme importância, de forma a garantir que o plano terapêutico está a ser cumprido, avaliando a adesão à terapêutica e a eficácia do tratamento.

Palavras-chave: *Doença de Parkinson; Doenças Neurodegenerativas; Farmacologia; Farmacoterapia; Farmacêutico;*

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder of idiopathic origin that affects the central nervous system, leading to a deficiency of the neurotransmitter dopamine and the deposition/accumulation of the protein α -synuclein in nervous tissue. It is a slowly progressive disease that may manifest through motor symptoms (bradykinesia, rigidity, resting tremor, postural instability) and non-motor symptoms (depression, sleep disturbances, incontinence). The number of parkinsonism cases has been increasing significantly over the years, especially in more developed countries. Its epidemiology varies according to geographical location, with estimates in Europe ranging from 257 to 1,400 patients per 100,000 inhabitants.

The present dissertation aims to characterize PD, its pathophysiology and epidemiology, identify the specificities of the drugs used in this condition, briefly explore non-pharmacological approaches, and understand how the pharmacist can intervene in these cases, contributing to an improved quality of life for patients.

In individuals diagnosed with PD, the therapeutic approach is essentially based on pharmacological replacement of dopamine levels or direct stimulation of dopaminergic receptors. However, prolonged use of these drugs tends to lose effectiveness. In more advanced stages of the disease, effective therapeutic options are limited, and, to date, there is no treatment capable of preventing or delaying the neurodegenerative process.

Thus, the pharmacist's intervention in the therapy of PD plays a crucial role in ensuring that the therapeutic plan is being followed, while also assessing treatment adherence and effectiveness.

Keywords: *Parkinson's disease; Neurodegenerative diseases; Pharmacology; Pharmacotherapy; Pharmacist*

Índice

Agradecimentos	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Índice	viii
Índice de Figuras.....	x
Índice de quadros.....	xi
Lista de abreviaturas e acrónimos.....	xii
1. Introdução	1
2. Objetivos e Metodologia	3
3. Aspetos históricos	4
4. Doença de Parkinson	6
4.1. Tipos de parkinsonismo	6
4.1.1. Parkinsonismos primários	6
4.1.2. Parkinsonismo secundário	8
4.2. Epidemiologia	9
4.3. Etiologia.....	11
4.3.1. Fatores de risco	11
4.3.2. Fatores de proteção	12
4.4. Sintomatologia.....	13
4.4.1. Manifestações motoras	13
4.4.2. Manifestações não motoras	14
4.6. Estadiamento da doença	16
4.6.1. Escala <i>Hoehn-Yahr</i>	16
4.6.2. Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson	17
5. Farmacoterapia da doença de Parkinson	18
5.1. Algoritmos de tratamento.....	18
5.1.1. Algoritmo de tratamento – Manifestações motoras.....	18
5.1.2. Algoritmo de tratamento – Manifestações não-motoras	20
5.2. Fármacos utilizados na terapia das manifestações motoras	21
5.2.1. Levodopa + carbidopa (<i>Sinemet</i> ®).....	21
5.2.2. Levodopa + benserazida (<i>Madopar</i> ®).....	23
5.2.3. Agonistas dos recetores de dopamina	23
5.2.4. Inibidores da monoaminoxidase tipo B.....	27
5.2.5. Inibidores da COMT	29
5.2.6. Antivíricos/antiparkinsónicos	32
5.2.7. Anticolinérgicos.....	33

5.3. Fármacos utilizados na terapia das manifestações não-motoras	34
6. Interações farmacológicas e fármacos a evitar na doença de Parkinson	36
7. Medidas não farmacológicas	37
8. Intervenção do farmacêutico.....	39
8.1. O farmacêutico comunitário e o farmacêutico hospitalar	40
8.2. Acompanhamento farmacoterapêutico	42
8.2.1. Revisão da medicação	45
8.3. Preparação Individualizada da Medicação.....	47
8.4. Reconciliação da Medicação	48
9. Novas terapêuticas e perspectivas futuras	52
10. Associação portuguesa de doentes de Parkinson	53
11. Conclusões.....	54
12. Referências bibliográficas.....	56
ANEXO I – <i>American Parkinson disease association</i> – Fármacos a evitar na DP.....	62

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Substantia-nigra de um indivíduo saudável e de um doente com doença de Parkinson.....	1
Figura 4.1 – Tipos de parkinsonismo.....	6
Figura 4.2 – Prevalência da doença de Parkinson.....	10
Figura 5.1 – Algoritmo de tratamento da doença de Parkinson.....	19
Figura 5.2 – Mecanismo de ação levodopa + carbidopa.....	22
Figura 5.3 – Mecanismo de ação levodopa + carbidopa + entacapona.....	31
Figura 8.1 – Fluxograma do serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	43
Figura 8.2 – Preparação Individualizada da Medicação realizada na farmácia.....	48
Figura 8.3 – Processo da Reconciliação da medicação.....	49
Figura 8.4 – Etapas da Reconciliação da Medicação.....	50

Índice de quadros

Quadro 4.1.1 – Comparação entre o parkinsonismo iatrogénico e a doença de Parkinson idiopática..	9
Quadro 4.1.2 – Sintomas motores associados à doença de Parkinson.	14
Quadro 4.1.3 – Escala de <i>Hoehn-Yahr</i> .	16
Quadro 5.1 - Farmacoterapia dos sintomas não motores da doença de Parkinson.	35
Quadro 8.1 – Tipos de revisão da medicação.	45

Lista de abreviaturas e acrónimos

3-OMD – 3-O-metildopa

5HT2B – Recetores serotoninérgicos 5-hidroxitriptamina do tipo 2B

AcF – Acompanhamento farmacoterapêutico

AMS – Atrofia multi-sistémica

APDPk – Associação portuguesa de doentes de Parkinson

AVC – Acidentes vascular cerebral

BHE – Barreira hematoencefálica

COMT – Catecol-O-metiltransferase

CYP – Citocromo P450 (do inglês *cytochrome* P450)

DCB – Degeneração corticobasal

DCL – Demência com corpos de *Lewy*

DP – Doença de Parkinson

DRP – Problemas relacionados com medicamentos (do inglês *drug related problems*)

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency*)

EPDA – *European Parkinson's disease association*

FDA – *Agency food and drug administration*

GBA₁ – Glucocerebrosidade 1

GCCase – Glucocerebrosidase

HY – *Hoehn-Yahr*

IMAO-B – Inibidor da monoaminoxidase tipo B

INFARMED – Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde

IRSN – Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

LAT1 – Transportador de aminoácidos neutros de grande porte (do inglês *large neutral amino acids transporter small subunit 1*)

LP – Libertação prologada

LRRK2 – Quinase 2 de repetição rica em leucina

MAO-A – Monoaminoxidase tipo A

MAO-B – Monoaminoxidase tipo B

MDS – Sociedade de distúrbios de movimentos

MDS-UPDRS – Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (do inglês, Unified Parkinson's Disease Rating Scale)

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NMDA – N-metil-D-aspartato

OMS – Organização mundial da saúde

PD – *Parkinson's disease*

PCNE – *Pharmaceutical care network of europe*

PIM – Preparação individualizada da medicação

PSP – Paralisia supranuclear progressiva

RCM – Resumo das características do medicamento

RM – Reconciliação da medicação

SN – *Substantia-nigra*

SNC – Sistema nervoso central

SNM – Sintomas não motores

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é caracterizada como uma doença neurodegenerativa crónica, que envolve a disfunção progressiva ou, em alguns casos, a morte, de neurónios dopaminérgicos na substantia-nigra, localizada no mesencéfalo, (figura 1.1), comprometendo o funcionamento do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (1).

Esta patologia está associada a uma deposição da proteína α -sinucleína nos neurónios levando à formação de agregados designados de corpos de Lewy. A perda progressiva dos neurónios dopaminérgicos conduz a uma diminuição da produção de dopamina, um neurotransmissor essencial no corpo humano, responsável pelo controlo de funções motoras e cognitivas (2).

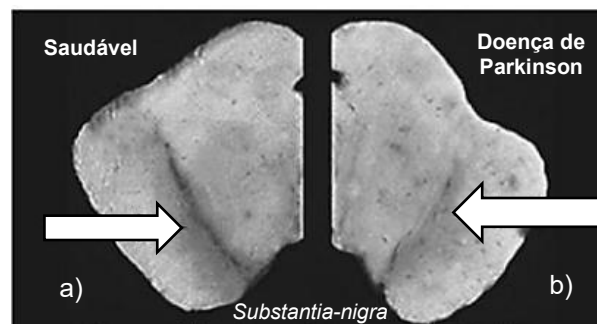


Figura 1.1 – Substantia-nigra de um indivíduo saudável e de um doente com doença de Parkinson. Na imagem é possível observar a substantia-nigra do encéfalo de um indivíduo saudável onde não existe uma degradação dos neurónios dopaminérgicos (a) bem como a substantia-nigra de um indivíduo portador da doença, onde existe uma diminuição da produção de dopamina e uma perda da coloração da substantia-nigra (b).
Adaptada de (1)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a DP pode manifestar-se através de sintomas motores, como por exemplo, o tremor, a rigidez e as discinesias, ou, em estágios mais avançados, através de sintomas não motores como perturbações do sono. (3) Existem inúmeras doenças neurodegenerativas sendo que a mais comum é a doença de Alzheimer. Em segundo lugar encontra-se a DP. É de salientar que o número de casos desta patologia tem vindo a aumentar com o passar dos anos (4).

Com o aumento da sua prevalência na população, torna-se cada vez mais importante e necessária a existência de equipas multidisciplinares no acompanhamento destes doentes, sendo que um dos profissionais que integra estas equipas é o farmacêutico (5).

2. Objetivos e Metodologia

A presente dissertação procura realizar uma revisão extensiva de literatura acerca das abordagens terapêuticas atuais e emergentes para a DP, focando o papel do farmacêutico na otimização da farmacoterapia e na melhoria da qualidade de vida do doente. Com este objetivo geral em vista, procurou-se também caracterizar a DP, a sua fisiopatologia e epidemiologia, identificar as especificidades dos fármacos utilizados nesta patologia, explorar superficialmente as abordagens não farmacológicas e discutir algumas das novas estratégias e perspetivas futuras para a DP. Sempre que possível procurou-se dar especial relevância à avaliação das abordagens terapêuticas existentes em Portugal.

A pesquisa bibliográfica foi realizada com recurso em bases de dados científicas de reconhecida relevância, nomeadamente o *PubMed*, o *website* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), o *ScienceDirect*, o *website* da Ordem dos Farmacêuticos, entre outros, complementada com consulta de documentos oficiais emitidos por entidades reguladoras e associações científicas, tais como a Agência Europeia de Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*), a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Parkinson's disease association* (EPDA).

Foram incluídos artigos publicados preferencialmente nos últimos 15 anos (2010–2025), privilegiando revisões sistemáticas, meta-análises, livros, ensaios clínicos randomizados e *guidelines* internacionais. No entanto, artigos mais antigos foram igualmente considerados sempre que apresentaram relevância histórica ou fundamentação teórica necessária.

Os estudos analisados abordam tópicos como, abordagens farmacológicas e não farmacológicas da DP, estudos da eficácia, segurança e limitações da terapêutica antiparkinsoniana, evidência científica relativa ao papel do farmacêutico hospitalar e comunitário na gestão da terapêutica e acompanhamento do doente.

3. Aspetos históricos

James Parkinson, um famoso médico britânico, nasceu no dia 11 de abril de 1755 em Hoxton, Londres, onde era conhecido não só pela medicina, mas também pelos seus estudos geológicos. Na época, ter acesso a cuidados de saúde era algo muito difícil, e apenas a população com melhores condições económicas tinha essa possibilidade. Contudo, James Parkinson trabalhou para que todas as pessoas tivessem direito às mesmas condições, garantindo que todas as classes socioeconómicas recebam os devidos tratamentos (6).

Em 11 de abril de 1817, James Parkinson publicou um texto científico seminal intitulado “*An essay on the shaking palsy*” – um ensaio sobre a paralisia agitante, nome intitulado por James Parkinson para a patologia em estudo – baseado na observação de vários pacientes com dificuldades na locomoção (6).

Apesar de ter sido James Parkinson a realizar estudos, ensaios, questionários e publicações sobre os sintomas desta possível patologia, nunca associou o seu nome à doença (6).

Anos mais tarde, após a sua morte, um neurologista francês, Jean-Martin Charcot, encontrou os ensaios realizados por James Parkinson e, em sua homenagem, propôs alterar o nome da patologia, de paralisia agitante para DP (6). Com o passar dos anos, registaram-se outros marcos históricos no conhecimento sobre esta patologia. Em 1912, por exemplo, Frederick Lewy, descreveu os designados, corpos de Lewy, depósitos proteicos que podem ser observados no encéfalo dos doentes, *post-mortem* (6).

Um estudo pioneiro realizado por Arvid Carlsson e Oleh Hornykiewicz, iniciado em 1957, estabeleceu a ligação entre a deficiência de dopamina e a DP. Esta ligação foi confirmada quando, num primeiro ensaio clínico, foi administrada levodopa por via intravenosa a vários doentes, tendo-se, observado uma melhoria dos sintomas (7). Em 1982, William Langston, descreveu o desenvolvimento de sintomas motores e não motores compatíveis com uma possível DP típica em sete consumidores de heroína sintética (7).

Após várias investigações chegou à conclusão de que a substância 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causava toxicidade seletiva nos neurónios dopaminérgicos da substância-nigra, estando perante casos de parkinsonismo induzido por fármacos (7)(8).

Esta descoberta teve um impacto notável na investigação da doença e nos estudos terapêuticos experimentais, conduzindo a ensaios com fármacos em modelos animais e a estudos epidemiológicos em grande escala (8).

Apesar de já existir conhecimento sobre várias cirúrgicas cerebrais desde o início do século XX, em 1987, Alim-Louis Benabid, utilizou pela primeira vez, a cirurgia de estimulação cerebral profunda, em que se introduzem elétrodos em vários pontos do cérebro, como tratamento da DP (4).

4. Doença de Parkinson

4.1. Tipos de parkinsonismo

Parkinsonismo é, atualmente um termo que engloba um grupo de distúrbios neurológicos que causam problemas motores e não motores na vida do ser humano, incluindo a DP mas também outras condições patológicas. O parkinsonismo pode ser dividido em várias classes e subclasses de acordo com a sua origem e sintomas, tal como é possível observar na **figura 4.1** (9).

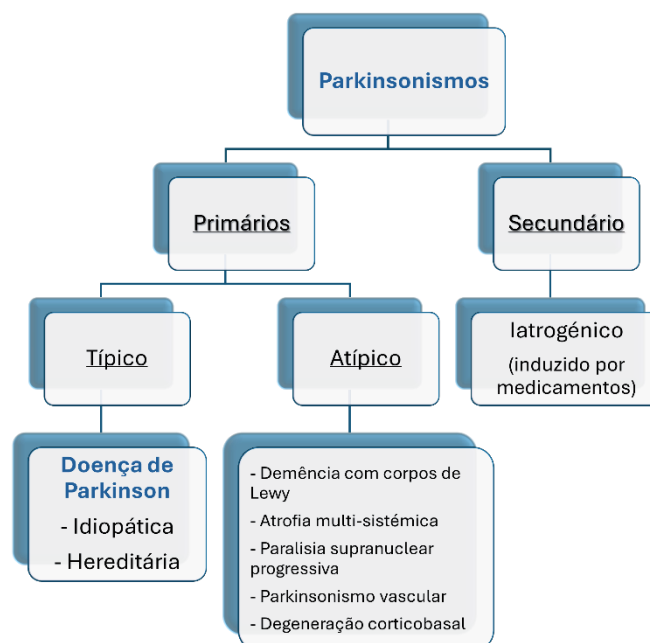


Figura 4.1 – Tipos de parkinsonismo. Diagrama que sintetiza alguns dos tipos de parkinsonismo. Adaptado de (4).

4.1.1. Parkinsonismos primários

Os parkinsonismos primários caracterizam-se por um conjunto de várias doenças neurodegenerativas, subdividindo-se em típicos e atípicos. O parkinsonismo primário típico pode ser de origem idiopática ou de origem hereditária. É o tipo mais comum e é nesta classificação que se insere a DP (4).

O parkinsonismo primário atípico, conhecido como *parkinson-plus* representa cerca de 10 a 15% dos casos (9). Neste caso a progressão da doença é mais rápida,

a resposta aos tratamentos é praticamente nula e podem surgir sintomas que geralmente só se manifestam em fases tardias da doença e não nos primeiros anos como por exemplo alteração da deglutição ou quedas recorrentes (9).

Dentro do parkinsonismo primário atípico esporádico existem vários tipos, nomeadamente:

- Demência com corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL) é considerada a segunda causa mais comum de demência nos idosos. Envolve uma diminuição da capacidade intelectual e funcional o que leva frequentemente a alterações na capacidade de raciocínio, no nível de atenção e episódios de alucinações (9).

- Atrofia multi-sistémica

A atrofia multi-sistémica (AMS), também conhecida como síndrome de Shy-Drager, é uma doença rara que afeta o funcionamento de vários sistemas no encéfalo, não só aqueles que controlam o movimento, equilíbrio e coordenação como também aqueles que asseguram o controlo da pressão arterial, bexiga, intestino e função sexual (10).

- Paralisia supranuclear progressiva

A paralisia supranuclear progressiva (PSP), também conhecida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski afeta de igual forma os homens e as mulheres. Os primeiros sinais e sintomas a surgir são a dificuldade na marcha e em manter o equilíbrio. Também é comum os doentes sentirem dificuldade em mover os olhos, especialmente para baixo. O diagnóstico pode ser complicado devido às semelhanças com a DP, pelo que, a única forma de o obter é através da realização de autópsia ou análise do tecido encefálico (11).

- Parkinsonismo vascular

O parkinsonismo vascular é causado por um ou mais acidentes vasculares cerebrais (AVC), levando à criação de coágulos no encéfalo. Nestes casos, o sintoma mais comum é a dificuldade na marcha e não os tremores. Esta doença desenvolve-se muito lentamente em comparação aos outros tipos de parkinsonismo (9).

- Degeneração corticobasal

A degeneração corticobasal (DCB), trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva rara que foi identificada pela primeira vez em 1968. Afeta maioritariamente indivíduos com idades compreendidas entre 60-70 anos. É considerada uma doença bastante complexa devido à ampla variedade de sintomas, com a particularidade de, geralmente, afetar mais um lado do corpo do que o outro e apenas a região inferior (12).

4.1.2. Parkinsonismo secundário

O parkinsonismo secundário, de natureza iatrogénica, é causado por medicamentos, e, como tal, tem uma causa determinável e pode ser reversível, o que não acontece na DP. No **quadro 4.1** encontra-se listadas algumas diferenças entre o parkinsonismo secundário e a DP idiopática. Fármacos cujo mecanismo de ação consiste no bloqueio dos recetores dopaminérgicos, como por exemplo a quetiapina ou a cinarizina, podem conduzir a um parkinsonismo iatrogénico. Este tipo de parkinsonismo é mais comum em mulheres idosas (13).

A percentagem de pessoas diagnosticadas com parkinsonismo induzido por medicamentos aumenta com a idade, principalmente entre os 60 e os 80 anos, isto porque, as células dopaminérgicas e o transporte de dopamina diminuem ao longo da vida do ser humano. A população compreendida nestas idades são maioritariamente doentes polimedicados e, desta forma a probabilidade de toma de medicamentos que interfiram com a concentração de dopamina é maior, podendo levar-se ao parkinsonismo iatrogénico (14).

Existem seis critérios para obter um diagnóstico de parkinsonismo induzido por fármacos, nomeadamente o, tratamento prévio com fármacos que potenciam uma ação antidopaminérgica, aparecimento de sintomas após o início do tratamento, sintomas característicos de DP, idade avançada, exclusão de outros tipos de parkinsonismos e por fim, remissão dos sintomas após suspensão da medicação (13).

Quadro 4.1.1 – Comparação entre o parkinsonismo iatrogénico e a doença de Parkinson idiopática. Este quadro resume algumas das principais diferenças entre estes dois tipos de doença. Adaptado de (13).

Características	Parkinsonismo iatrogénico	Doença de Parkinson idiopática
Apresentação	Aguda	Crónica
Evolução com tratamento	Reversível	Progressivo
Resposta à levodopa	Reduzida	Elevada
Prevalência	Mais comum em mulheres	Mais comum em homens
Causa	Fármacos com ação antidopaminérgica	Desconhecida

4.2. Epidemiologia

Quando uma patologia afeta grande parte da população é essencial estudá-la e compreender a sua dimensão. Existem duas palavras-chave que são frequentemente utilizadas para clarificar o modo como se distribui na população, a incidência e prevalência. Define-se como incidência o número de novos casos que surgem numa população ao longo de um período, normalmente um ano. A prevalência refere-se ao número de indivíduos afetados por uma doença num momento e num território específico (15).

A nível global, a DP afeta milhões de pessoas e a sua epidemiologia pode variar consoante a localização geográfica. Estudos revelam que a prevalência da DP, na Europa, ronda os 257 a 1400 casos por 100 mil habitantes (16). Um estudo recente realizado em Portugal, com uma amostra populacional acima dos 50 anos de idade, estimou que a prevalência da doença fosse seja de 180 casos por cada 100.000 habitantes, ou seja, em Portugal existem cerca de 18 a 20 mil casos de DP (17),(16).

De acordo com um estudo “*Parkinson’s Prevalence Project*”, realizado pela *Parkinson’s Foundation* e publicado em 2018, estima-se que, até 2030, 1,2 milhões de pessoas no Estados Unidos da América viverão com DP, (figura 4.2) (18).

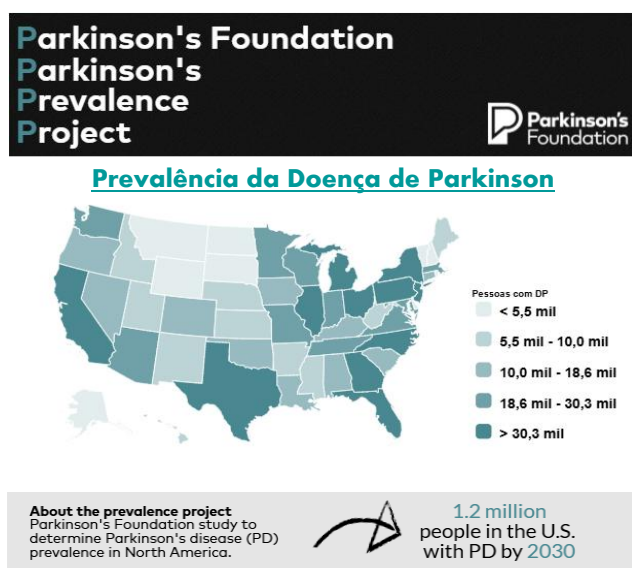


Figura 4.2 – Prevalência da doença de Parkinson. Representação gráfica da prevalência desta patologia. Estados em que a população é maioritariamente idosa apresentam um aumento dos casos. Adaptada de (18)

Em 2022, a *Parkinson’s Foundation* estimou que cerca de 90.000 mil pessoas são diagnosticadas com DP, por ano, nos Estados Unidos da América, o que se traduz num aumento de 50% em relação aos anos anteriores (19).

A incidência da DP aumenta com a idade, mas, estima-se, que 4% das pessoas são diagnosticadas antes dos 50 anos. Para além disso, os homens têm 1,5 vezes mais probabilidade de ter DP do que as mulheres (19).

Um estudo referente ao período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014 revelou 1525 admissões hospitalares de doentes diagnosticados com DP, em Portugal. Infelizmente, esta patologia tem vindo a causar uma taxa de mortalidade elevada, em meio hospitalar, 1,5 vezes mais superior que da população geral (20).

A OMS relata que, em 2019, a DP foi a causa de 329.000 mil mortes, um aumento de mais de 100% desde 2000 (21).

4.3. Etiologia

4.3.1. Fatores de risco

Identificar os fatores de risco de uma patologia é um dos passos fundamentais para a poder prevenir. No caso da DP, uma doença complexa, a idade está definida como o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, sendo que a sua incidência aumenta significativamente com o avançar da idade, principalmente a partir dos 65 anos. Apesar desta relação, a DP não se define como uma doença que afeta apenas idosos, até porque cerca de 25% da população é diagnosticada antes dos 65 anos (22).

Outro fator de risco identificado é o sexo, uma vez que a incidência é muito maior nos homens do que as mulheres, como se referiu acima. Alguns estudos relacionam este fator com o facto de as hormonas femininas desempenharem um papel protetor no desenvolvimento desta doença (23).

Para além disso, foram também estudados fatores de risco genéticos, ambientais e estilos de vida que podem contribuir para o desenvolvimento da DP, nomeadamente a exposição frequente a pesticidas e metais pesados, viver em zonas rurais, beber água de poços, histórico clínico de traumatismo craniano, consumo excessivo de laticínios, ocupação agrícola, histórico de melanomas ou diabetes *mellitus* tipo 2 (24).

No caso da exposição a pesticidas, os investigadores acreditam que esta ligação se deve ao facto de estes produtos poderem causar efeitos neurotóxicos por ação do composto MPTP. Este é convertido numa molécula semelhante ao herbicida paraquat, muito utilizado no controlo de ervas daninhas, mas pode causar efeitos prejudiciais para a saúde (23).

De salientar que, de acordo com uma análise (quantitativa e qualitativa) realizada a diversas exposições ambientais, não foi possível clarificar certas associações entre o desenvolvimento da DP e fatores como, por exemplo, a vida rural, ocupação agrícola ou a exposição a pesticidas. Devido à complexidade da DP, vários estudos têm obtido resultados contraditórios, o que se tem revelado um desafio no estudo/investigação da doença (24).

Incongruentemente, outros estudos sugerem que a mortalidade causada por esta patologia é superior em indivíduos com melhores condições socioeconómicas, referentes, por exemplo, às áreas profissionais da educação, direito, e engenharias, e em que a exposição a toxinas é reduzida (22).

Por outro lado, em indivíduos com ocupações associadas a condições socioeconómicas baixas como, por exemplo, o transporte de materiais tóxicos ou a atividade de mineiros, a mortalidade tem se mostrado reduzida (22).

Relativamente aos fatores genéticos, estudos confirmam que ter histórico familiar de DP num parente de primeiro grau, aumenta o risco de desenvolver a doença em duas a três vezes (22).

Em Portugal, a alteração genética associada à DP mais frequente é a mutação G2019S do gene que codifica a cinase 2 de repetição rica em leucina (LRRK2). Apenas 5% dos doentes não têm histórico familiar, sendo que 14% referem ter pelo menos um caso na família (4).

4.3.2. Fatores de proteção

Para além de existirem vários fatores de risco para a DP, foram também sugeridos alguns fatores de proteção. Alguns estudos identificaram certos estilos de vida, contribuindo, possivelmente, para uma diminuição dos casos de DP ou para alterações no curso da doença. Alguns dos estilos identificados como possivelmente protetores, podem não ser favoráveis para o corpo humano, como é o caso do tabaco (25).

Apesar deste ser prejudicial para a saúde humana, a nicotina exerce um efeito neuroprotetor e os investigadores acreditam que ajuda a regular a produção de dopamina (26).

O estudo *“Health Professionals’ Follow-Up Study and the Nurses Health Study”* revelou que um consumo diário elevado de café durante a meia-idade reduz significativamente o risco de desenvolver DP aos 65 anos em 5 vezes em comparação com pessoas que não consumiam café com frequência ao longo da vida. (27)

O café contém altas concentrações de cafeína, sendo uma das bebidas mais consumidas em Portugal. A cafeína, um alcaloide natural, possui várias propriedades, nomeadamente estimulantes, antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo um composto presente em alguns medicamentos. Tem como mecanismo de ação o bloqueio do

recetor adenosina A2A. Estes recetores são frequentemente encontrados nos neurónios dopaminérgicos. Ao antagonizar este recetor irá haver uma estimulação da atividade motora, causando um efeito antidiscinético, isto é, uma diminuição dos movimentos involuntários (28).

O consumo de álcool, a prática de exercício físico, ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno são outros exemplos de fatores de proteção da DP (29).

4.4. Sintomatologia

Os sinais e sintomas da DP não surgem de forma imediata, mas vão aparecendo progressivamente e lentamente ao longo dos anos. Regra geral, as manifestações afetam o portador de forma assimétrica, ou seja, um lado do corpo acaba por permanecer visivelmente mais afetado. Contrariamente à perceção da maioria da população, a DP não se manifesta apenas através de alterações físicas, mas também através de sinais e sintomas não-motores (30).

4.4.1. Manifestações motoras

Os sinais motores acabam por ser aqueles que se mostram mais frequentemente nesta doença. O principal, de entre estes é o tremor. Tipicamente, este tremor inicia-se apenas numa parte do corpo, geralmente na mão, surge em repouso e tem tendência a melhorar com o movimento (tremor de repouso). À medida que a doença avança os tremores podem começar a afetar por outras partes do corpo. Contudo, nem todas as pessoas com DP apresentam obrigatoriamente esta manifestação, mesmo em estágios mais avançados e este sintoma afeta cerca de 70% dos doentes (31).

Apesar de o tremor ser associado frequentemente à DP, pela população geral, existem muitas outras manifestações físicas de natureza motora (**quadro 4.2**). A rigidez e bradicinesia são outros exemplos comuns de sinais que podem surgir nesta doença. Ao agravar-se, a DP pode causar flutuações motoras devido a alterações na eficácia da medicação, ou seja, esta vai diminuindo com o passar do tempo. Outro sintoma comum é a discinesia, caracterizada por movimentos involuntários que por norma afetam principalmente as extremidades do corpo (32).

Quadro 4.1.2 – Sintomas motores associados à doença de Parkinson. Adaptado de (32)(33)

Sintomas	Descrição
Tremor	Tremor em repouso entre 4-6 Hertz com tendência a melhorar quando há movimento corporal
Bradicinesia	Movimentos lentos e diminuição da sua amplitude
Rigidez	Aumento da resistência ao movimento corporal. Afeta todo o corpo e pode vir acompanhada de dor.
Instabilidade postural	Perda de equilíbrio, geralmente é o sintoma que menos responde ao tratamento
Outros	Hipomimia disfagia e distonia

4.4.2. Manifestações não motoras

Como já foi referido anteriormente, embora a DP seja uma patologia conhecida como um distúrbio do movimento, está frequentemente associada a sintomas não-motores (SNM), que correspondem a alterações do âmbito cognitivo e psíquico e, que podem surgir com a progressão da doença (34).

Apesar de poderem surgir em qualquer fase da doença, o aparecimento numa fase inicial pode ser um indício de que a DP está a desenvolver-se rapidamente (35).

No acompanhamento desta patologia, os SNM são frequentemente esquecidos ou postos de parte, focando-se apenas em sintomas motores (36).

Entre os vários tipos de SNM, que surgem com diferente frequência, incluem-se a demência, alucinações, delírios, perturbações de humor incluindo depressão ou apatia, distúrbios do sono, fadiga, distúrbios sensoriais ou olfativos (37).

No que toca à demência, esta vai piorando com o passar do tempo, à medida que a doença progride (37).

Em certos casos, a demência acaba por ser um sintoma marcadamente presente, prevalecendo sobre os sintomas motores, podendo levar a um nível de incapacidade extremo e potencialmente fatal (37).

A maioria das alucinações tem uma duração de cerca de trinta segundos mas a sua frequência e duração podem variar de caso para caso. Embora com menos frequência, também podem surgir alucinações olfativas, auditivas ou até mesmo táteis em conjunto com as alucinações visuais (37).

O distúrbio psiquiátrico mais comum na DP é a depressão. Por norma, a sua gravidade é considerada leve a moderada, mas os sintomas depressivos estão interligados com a componente motora levando a uma incapacidade física e por sua vez à diminuição da qualidade de vida. (37)

4.5. Diagnóstico

As manifestações da DP geralmente vão surgindo gradualmente ao longo dos anos, e variam de caso para caso, tornando o diagnóstico da doença desafiador. Até ao momento, não foi possível estabelecer um teste de diagnóstico específico (38).

Contudo, embora não existam testes laboratoriais, marcadores biológicos ou testes imagiológicos que confirmem o diagnóstico, é possível, através do histórico do doente e de exames físicos minuciosos, determinar a presença ou não dos típicos sintomas da DP (39).

A *Parkinson and Movement Disorders Society*, uma associação dos Estados Unidos da América, publicou, em 2015, um documento onde definiu critérios específicos que contribuem para um diagnóstico mais rápido e preciso. Segundo estas recomendações, o diagnóstico da DP baseia-se na presença de três sintomas motores a bradicinesia, o tremor em repouso e a rigidez (40).

De salientar que, a bradicinesia é um sintoma que tem de estar obrigatoriamente presente para que se suspeite de DP. Para que se defina um diagnóstico, a bradicinesia deve estar acompanhada por um dos outros dois sintomas mencionados anteriormente (41).

Na maioria dos casos, entre 75% a 95%, só é possível confirmar o diagnóstico após o fim de vida com a realização da autópsia por um especialista. (41)

4.6. Estadiamento da doença

Existem inúmeras escalas e questionários que são utilizados para avaliar a progressão da DP. Duas das escalas mais utilizadas são a escala de *Hoehn-Yahr* (HY) e a escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS, do inglês *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) da *Parkinson and Movement Disorders Society* (MDS-UPDRS) (42),(43).

4.6.1. Escala *Hoehn-Yahr*

Ao longo do seu desenvolvimento, a DP pode ser classificada em vários estágios, através da escala de HY (**quadro 4.3**). Esta escala divide a progressão da doença em, estágio inicial, estágio moderado e em casos mais graves, estágio avançado. O grau HY-3, o primeiro do estágio moderado, é caracterizado pelo início do envolvimento axial, isto é, a zona do crânio, da coluna vertebral e da caixa torácica, afetando drasticamente a qualidade de vida destes doentes. Apesar de a DP ser uma doença bastante deteriorante estima-se que apenas 4% da população chegue ao estágio avançado (42).

Quadro 4.1.3 – Escala de *Hoehn-Yahr*. Na prática clínica, a escala de *HY* é muito utilizada para acompanhar a progressão da doença de Parkinson. Os melhores indicadores são a avaliação da dificuldade da marcha e os tremores. De salientar que esta escala não inclui nem avalia os sintomas não motores. Adaptado de (42)

Escala HY	Descrição	Estágio
0	Ausência de patologia.	-----
1	Envolvimento unilateral, mínima ou nenhuma incapacidade funcional	Inicial
2	Envolvimento bilateral; Sem alterações significativas no equilíbrio .	
3	Envolvimento bilateral ou axial; Leve limitação a exercer atividades do dia-a-dia; Reflexos afetados; Fisicamente independente.	Moderado
4	Elevada limitação no desempenho das atividades diárias; Capaz de caminhar ou ficar de pé.	
5	Dependente de cadeira de rodas ou cama.	Avançado

4.6.2. Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

A MDS-UPDRS é uma revisão da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson, que foi originalmente desenvolvida na década de 1980. A nova escala, foi desenvolvida para solucionar vários problemas do modelo antigo e ao contrário da escala de HY, avalia não só sintomas motores como também os SNM (43).

A avaliação nesta escala está dividida em quatro partes, sendo que as duas primeiras são realizadas através do preenchimento de um questionário pelo doente, e as outras duas através de uma avaliação física por parte do médico. Na Parte I realizam-se perguntas relacionadas com os aspetos não motores da vida diária, como por exemplo, *“Durante a última semana, teve algum problema para adormecer à noite ou em permanecer a dormir durante a noite? Considere o quanto descansado se sentiu ao acordar de manhã.”*, e na Parte II abordam-se os aspetos motores da vida diária, *“Durante a última semana, teve dificuldades com a sua fala?”*. A Parte III destina-se a uma avaliação motora tendo em conta a medicação do doente, se faz tratamento com levodopa e quando foi a última administração. Por fim, a Parte IV destina-se à avaliação de complicações motoras, através do histórico do doente (44).

5. Farmacoterapia da doença de Parkinson

Devido à diversidade de manifestações que a DP acarreta, o tratamento farmacológico pode ser bastante complexo. Não existe cura para a DP, mas é possível através da ação de vários fármacos amenizar os sinais e sintomas de forma a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos doentes. A decisão para iniciar tratamento deve ser discutida entre o médico e o doente. Por norma, o tratamento farmacológico é ponderado quando os sintomas começam a afetar a qualidade de vida dos doentes (45).

Até à data não foi comprovado que, iniciar tratamento em fases precoces da doença tenha algum impacto na sua progressão nem que confere neuroprotecção. Uma vez que a DP afeta componentes motoras e não motoras do organismo, o seu tratamento é direcionado também de forma a ser o mais específico possível para os vários tipos de manifestações (45).

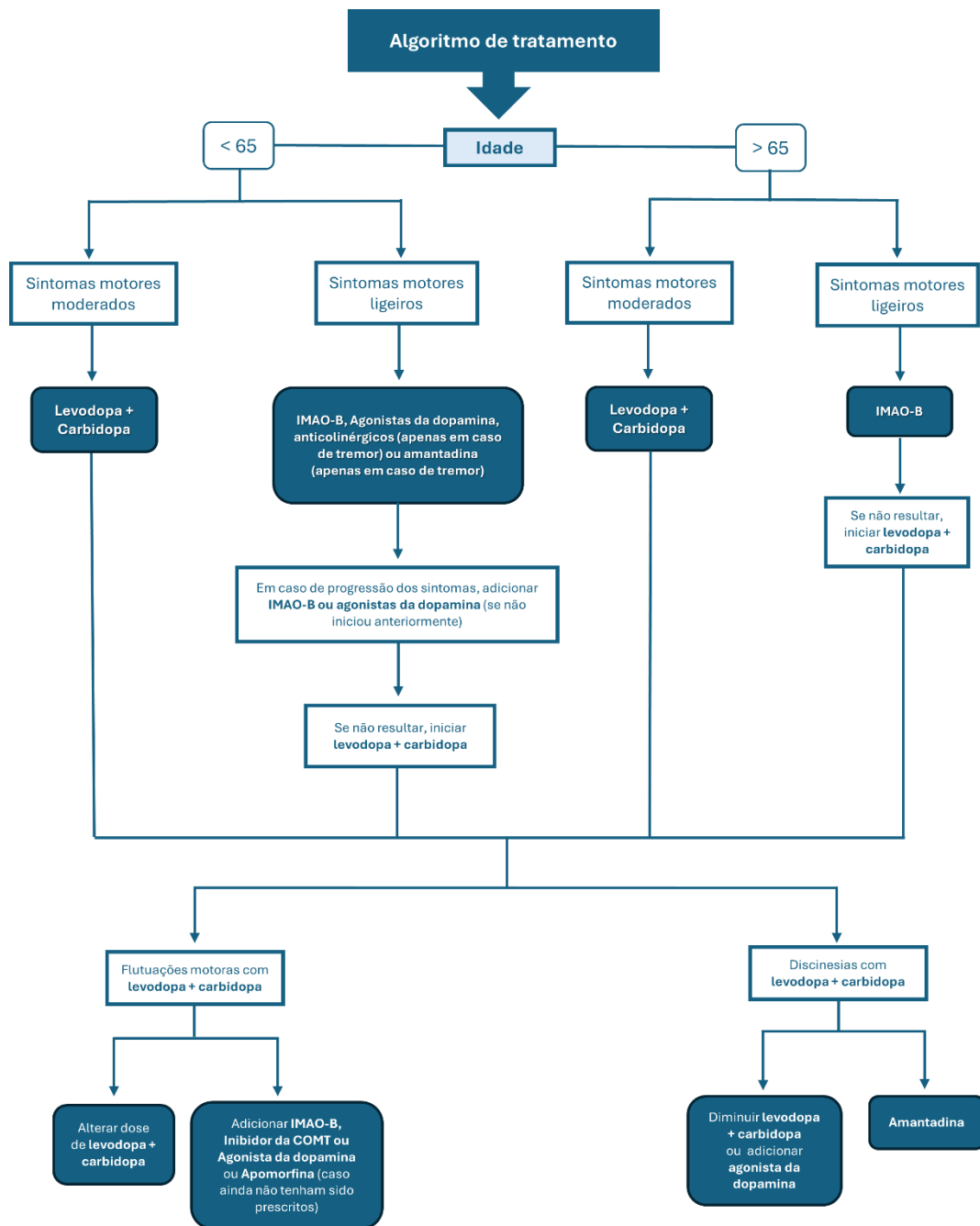
5.1. Algoritmos de tratamento

5.1.1. Algoritmo de tratamento – Manifestações motoras

Como já foi mencionado anteriormente, para que haja um diagnóstico de DP é obrigatória a presença da bradicinesia em conjunto com tremor ou rigidez. Desta forma, o algoritmo de tratamento a aplicar nesta patologia tem em conta a presença de manifestações motoras. O algoritmo de tratamento difere consoante a idade e a gravidade dos sintomas motores presentes (**figura 5.1**) (46).

Quando o quadro clínico se refere a um indivíduo com menos de 65 anos e o grau dos sintomas é considerado leve, ou seja, a episódios de tremores isolados e não permanentes mas que já afetam minimamente a vida do doente, pode-se optar por um inibidor da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B), um agonista dos recetores de dopamina, ou caso exista apenas tremor, pode-se optar por um anticolinérgico ou pela amantadina (47).

Caso não haja melhorias ou os sintomas comecem a piorar deve-se adicionar à terapêutica, caso ainda não tenha sido feito anteriormente um IMAO-B ou um agonistas dos recetores de dopamina. Se mesmo assim a doença não estiver controlada inicia-se então a terapêutica com levodopa + carbidopa (47).



Legenda: IMAO – Inibidor da monoaminoxidase tipo B; COMT – catecol-o-metiltransferase

Figura 5.1 - Algoritmo de tratamento da doença de Parkinson. Adaptado de (48)

Quando se está perante uma pessoa cuja idade é superior a 65 anos e os sintomas são ligeiros o tratamento de escolha são os IMAO-B (48).

Se os sintomas inicialmente forem considerados moderados, prejudicando o quotidiano destes doentes, a primeira linha no tratamento da DP é a levodopa + carbidopa, independentemente da idade (49).

Vários ensaios clínicos demonstraram que a levodopa proporciona um benefício superior no tratamento da DP e está associada a menos efeitos adversos do que os agonistas dopaminérgicos. No entanto, os agonistas dopaminérgicos também são muito eficazes na fase inicial da doença e têm menor probabilidade de causar complicações motoras dopaminérgicas, principalmente a discinesia. De salientar que vários estudos têm vindo a comprovar que a eficácia inicial dos agonistas dopaminérgicos sobre a levodopa diminui ao longo do tempo. (aproximadamente 10 anos) (49).

O tratamento farmacológico da DP diferencia-se da maioria das patologias porque não é algo padronizado. Consoante os sintomas presentes e a evolução da doença, principalmente as flutuações motoras que são muito comuns nesta patologia, pode-se optar por diversas classes farmacológicas, de forma a encontrar a melhor estabilidade possível na vida dos doentes tendo sempre como base o controlo dos sintomas (48).

Em suma, o grupo de fármacos mais utilizados para o controlo das manifestações motoras da DP são a levodopa, geralmente associada com a carbidopa devido aos efeitos adversos, os IMAO-B, os agonistas de dopamina, os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), anticolinérgicos e a amantadina (49).

Em estados mais avançados em que ocorrem flutuações motoras, é necessário um ajuste/alteração da medicação. Caso os sintomas persistam de forma a afetar gravemente a vida diária destes indivíduos, pode procurar-se instaurar medidas não-farmacológicas, como por exemplo a estimulação cerebral profunda (47).

5.1.2. Algoritmo de tratamento – Manifestações não-motoras

A DP pode causar uma lista indeterminável de SNM e neste caso, não existe um algoritmo de base, uma vez que o tratamento farmacológico acaba por ser específico para cada sintoma que surge. É importante descartar outras origens destes sintomas, como outras patologias ou efeitos adversos de alguns fármacos. Posto isto, é possível dividir o tratamento por sintoma, sejam transtornos psicóticos, alucinações, demência, depressão, apatia, hipotensão ortostática, obstipações, disfagia, entre outros (48).

Para além do grupo de fármacos já nomeados anteriormente no tratamento dos sinais motores existem assim muitos outros que podem ser introduzidos no plano terapêutico da DP, tais como os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN), antipsicóticos ou benzodiazepinas, dependendo dos sintomas (50).

5.2. Fármacos utilizados na terapia das manifestações motoras

5.2.1. Levodopa + carbidopa (*Sinemet*[®])

Em Portugal, a levodopa em monoterapia já não se encontra comercializada. Existem inúmeros medicamentos em que a levodopa se encontra, contudo, em associação com outros fármacos, como a carbidopa. Disto é o exemplo o *Sinemet*[®], um dos medicamentos mais dispensados em farmácia comunitária para o tratamento da DP, indicado para o alívio de sintomas da DP, particularmente a rigidez e bradicinesia (51).

A levodopa é um pró-fármaco capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e atua como precursor metabólico da dopamina. Ao atravessar a BHE sofre metabolização pela dopa-descarboxilase na região encefálica, convertendo-se em dopamina. *Sinemet*[®], está indicado para o alívio de sintomas da DP, particularmente a rigidez e bradicinesia (51).

A carbidopa não atravessa a BHE e inibe a descarboxilação extracerebral da levodopa, principalmente na mucosa intestinal aumentando conseqüentemente os níveis plasmáticos e o tempo de semivida da levodopa. Esta ação irá contribuir para um maior transporte da levodopa para o cérebro, levando ao aumento dos níveis de dopamina. A ação da carbidopa diminui também os efeitos indesejáveis causados pela levodopa, principalmente as náuseas, (**figura 5.2**) (45).

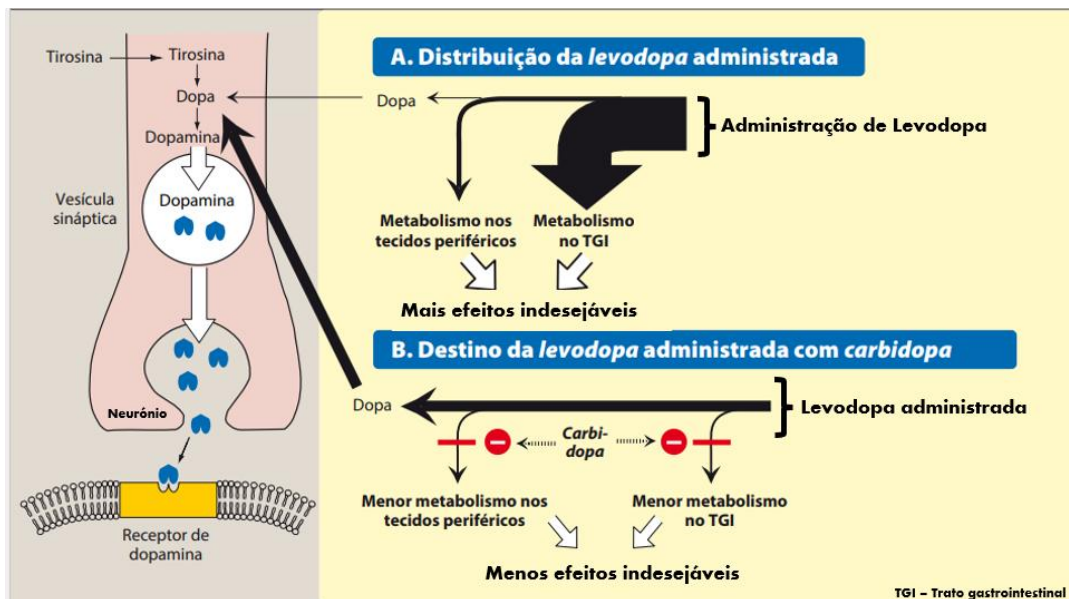


Figura 5.2 – Mecanismo de ação da associação levodopa + carbidopa. Até chegar ao sistema nervoso central a levodopa entra na corrente sanguínea e em monoterapia pode ser convertida em dopamina noutros tecidos ou no trato gastrointestinal, causando muitos efeitos indesejáveis e comprometendo o seu efeito terapêutico. A carbidopa vai inibir as enzimas que convertem a levodopa em dopamina, de forma a que esta passe a BHE e seja convertida em dopamina, no sistema nervoso central, exercendo aí a sua ação.
Adaptada de (53)

Com o passar dos anos o número de neurónios diminui e consequentemente a quantidade de levodopa convertida em dopamina também. (52)

Desta forma começam a surgir as chamadas flutuações motoras, correspondentes a dois estados alternantes. Diz-se que a DP se encontra no estado “on” quando os sintomas motores estão controlados com a terapêutica. No caso destes começarem a surgir com mais frequência diz-se que a DP passou para o estado “off”, ou seja, a terapêutica necessita de alterações ou de um ajuste. (53)

Relativamente aos efeitos indesejáveis, como já foi referido anteriormente, a levodopa em monoterapia causa muitos efeitos gastrointestinais, como por exemplo náuseas. Relativamente à associação de levodopa com carbidopa, os efeitos indesejáveis mais comuns são as discinesias (movimentos involuntários) e, apesar de menos frequentes do que na administração de levodopa em monoterapia, também podem surgir náuseas (51).

5.2.2. Levodopa + benserazida (*Madopar*®)

A levodopa pode ser associada a outro fármaco, neste caso a benserazida que atua do mesmo modo que a carbidopa. O nome do medicamento comercializado em Portugal com esta associação é *Madopar*® (54).

A benserazida, em semelhança da carbidopa, atua como inibidor da descarboxilase, permitindo que a levodopa seja convertida em dopamina nos tecidos nervosos e não nos tecidos extra-encefálicos (54).

Esta associação está indicada em todas as formas da DP e a sua administração deve ser iniciada de forma gradual, ou seja, numa fase inicial deve-se optar por uma dose de 50 + 12,5 miligramas de *Madopar*, o que equivale a um quarto do comprimido, três vezes ao dia. Depois de se confirmar a tolerabilidade ao medicamento pode-se ir aumentando a dose de forma a otimizar o tratamento (54).

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), os efeitos indesejáveis desta combinação são de frequência desconhecida porém podem surgir, por exemplo, alterações a nível do apetite, anemia, náuseas, entre outros (54).

5.2.3. Agonistas dos recetores de dopamina

O grupo farmacológico dos agonistas dos recetores de dopamina, atua diretamente nos recetores deste neurotransmissor, causando a sua estimulação. Ao contrário da levodopa, estes fármacos não necessitam de ser metabolizados previamente para exercerem a sua ação. Os agonistas dos recetores de dopamina subdividem-se em ergolínicos e os não ergolínicos (55).

Os ergolínicos são derivados das cravagens (em inglês *ergot*), nomeadamente do fungo *Claviceps purpurea* e incluem, por exemplo, a bromocriptina e a cabergolina. Para além da sua atividade dopaminérgica, estes compostos têm também ação serotoninérgica e adrenérgica. Devido à sua atividade sobre os recetores serotoninérgicos do tipo 2B, atualmente já não são muito utilizados no tratamento da DP uma vez que estão altamente relacionados com efeitos adversos como a fibrose cardíaca e valvulopatias (47).

Os fármacos não ergolínicos, que incluem o pramipexol, o ropinirol, a rotigotina e a apomorfina têm uma maior seletividade para os recetores dopaminérgicos (55).

Tal como o nome indica não são derivados do *ergot*, apresentando um risco de fibrose pulmonar ou problemas cardíacos muito menor (55).

Pramipexol – Opryme[®]

O pramipexol é um agonista dopaminérgico que se liga com alta seletividade e especificidade à subfamília D₂ dos recetores da dopamina, na qual tem afinidade preferencial para os recetores D₃. O fármaco é usado com objetivo de aliviar os défices motores parkinsónicos, ou seja, as flutuações motoras, por estimulação dos recetores dopaminérgicos. É muito utilizado na DP ligeira em monoterapia ou até mesmo em casos mais avançados e permite reduzir a dose de levodopa de forma a suavizar as flutuações motoras (56). Em Portugal, o pramipexol encontra-se no mercado com o nome comercial de *Opryme[®]* e é administrado por via oral (57).

O esquema posológico deste medicamento difere nas três primeiras semanas, aumentando-se a dose gradualmente. Na primeira semana a dose diária é 0,264 mg, ou seja um comprimido de 0,088 mg, três vezes ao dia. Na segunda semana a dose diária aumenta para 0,54 mg e por fim, na terceira semana aumenta para 1,1 mg. No entanto é importante alertar que em doses superiores a 1,1 mg o pramipexol pode causar mais sonolência do que em doses inferiores (57).

O pramipexol é maioritariamente excretado pelos rins pelo que em pessoas com uma função renal debilitada é necessário ajustar a dose ou até mesmo suspender a terapêutica (58).

O tratamento com pramipexol pode causar frequentemente náuseas, discinesia, hipotensão, tonturas, sonolência, insónia, obstipação, alucinações, cefaleias e fadiga. A maioria dos efeitos indesejáveis tende a surgir cedo na terapêutica mas, a maior parte vai desaparecendo com a sua continuação (57)(56).

Ropinirol – Requip[®] e Adartel[®]

À semelhança do pramipexol, o ropinirol é um agonista dopaminérgico que se liga também aos recetores D₂ e D₃. Está disponível no mercado português, com o nome comercial de *Requip[®]* de libertação prolongada (LP) ou *Adartel[®]*. A sua administração é efetuada por via oral, uma vez por dia sempre à mesma hora (59).

A dose inicial do tratamento com *Requip[®]* LP é de 2 mg durante uma semana. Esta dose deve ser aumentada para 4 mg a partir da segunda semana de tratamento (59).

No *Adartre*[®], o esquema posológico difere uma vez que já não se trata de um comprimido de libertação prolongada. Neste caso a dose inicial é de 0,25 mg por dia. Se esta dose for bem tolerada, deve ser aumentada para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da primeira semana (60).

Estes medicamentos são utilizados no tratamento inicial da DP em monoterapia ou em associação com a levodopa, quando esta apresenta flutuações na sua eficácia (59).

O ropinirol é metabolizado pelo citocromo P450 (CYP, do inglês *cytochrome P450*) 1A2, pelo que a sua associação com inibidores desta isoenzima não é aconselhada, nomeadamente as fluoroquinolonas ou, por exemplo, a fluoxetina (52).

Quando o ropinirol é administrado em associação com a levodopa o efeito indesejável mais frequente é a confusão mental e as discinesias. Quando é administrado em monoterapia o efeito mais relatado são as alucinações. Para além destes efeitos foram notificados outros que também surgem frequentemente, nomeadamente a sonolência (59)(60).

Rotigotina – Neupro[®]

A rotigotina, comercializada com o nome *Neupro*[®], é um fármaco não ergolítico que ativa os recetores D₃, D₂ e D₁ no corpo estriado do cérebro (61).

Neupro[®] encontra-se indicado no tratamento da DP, podendo ser utilizado em monoterapia nas fases iniciais da patologia ou em associação com levodopa ao longo da evolução clínica. A sua utilização em combinação torna-se particularmente relevante em estádios avançados, nos quais a resposta terapêutica à levodopa se revela insuficiente ou inconsistente, caracterizando-se por flutuações motoras, nomeadamente fenómenos de fim de dose e episódios “*on-off*” (61).

Ao contrário dos fármacos referidos até agora, a rotigotina é administrada através de um sistema transdérmico, tornando-se útil para doentes que tenham dificuldade em deglutir um comprimido ou em situações em que é necessário suspender qualquer tipo de ingestão oral, como, por exemplo, na sequência de cirurgias. Nestes casos, a mudança da terapêutica para os adesivos transdérmicos de rotigotina requer um cuidado especial para que se acerte a dose necessária garantindo a melhor eficácia possível (53). Os adesivos transdérmicos permanecem na pele até 24 horas após a aplicação (61).

De acordo com a resposta clínica individual, normalmente a titulação da dose poderá efetuar-se em incrementos semanais de 1 mg/dia, até se atingir a posologia máxima de 3 mg/dia. A necessidade de manutenção terapêutica deverá ser reavaliada periodicamente, em intervalos de 6 meses (61).

Apesar de este medicamento causar menos efeitos indesejáveis comparativamente com fármacos administrados por via oral, também podem vir a surgir reações no local da aplicação do adesivo transdérmico como por exemplo vermelhidão, prurido ou inchaço e podem surgir também náuseas e cefaleias (61)(62).

Apomorfina - Apo-go Pen®

A apomorfina é um alcaloide aporfínico derivado da acidificação da morfina. Apesar deste fármaco estar englobado na classe farmacológica dos agonistas dos recetores de dopamina, a apomorfina apresenta algumas diferenças em relação a outros agonistas orais utilizados no tratamento da DP, nomeadamente pelo seu modo de ação, uma vez que apresenta um amplo espectro de ação e atua como um potente agonista em todos os tipos de recetores D₁ e D₂. O pramipexol ou o ropinirol, por exemplo, ligam-se principalmente aos recetores D₂ e D₃, não havendo afinidade significativa para os recetores D₁. Desta forma, a apomorfina é o agonista dopaminérgico mais forte e semelhante à levodopa (63).

Contudo, como já foi referido, a levodopa é um pró-fármaco e para ser eficientemente convertida em dopamina no sistema nervoso central requer a ação da enzima descarboxilase e a associação, por exemplo, com carbidopa. Já a apomorfina é metabolizada por conjugação hepática (glucuronidação e sulfatação). Como ambos os fármacos não partilham as mesmas vias metabólicas, é possível optar pela apomorfina mesmo quando a levodopa deixa de ser eficaz ou fazer uma associação de ambos os fármacos (63).

A apomorfina encontra-se comercializada em Portugal nas seguintes formas farmacêuticas, solução para perfusão em seringa pré-cheia (*Apo-go*®), solução injetável (*Apo-go Pen*®), solução de perfusão (*Dacepton*®) e película sublingual (*Kynmobi*®) (64).

As injeções de apomorfina na DP são clinicamente úteis no tratamento da DP num estágio mais avançado, principalmente nos períodos “off” das flutuações motoras, que requerem uma reversão rápida da situação (65).

De acordo com o RCM da *Apo-go Pen*[®], para a administração da solução injetável, praticamente indolor, o doente tem de ter a capacidade de identificar o período “*off*” e administrar uma dose de apomorfina que se inicia com 1mg por via subcutânea. O esquema posológico deve ser ajustado até que se consiga estabelecer os melhores resultados e só depois permanecer com essa mesma dose (66).

Os efeitos indesejáveis que podem ocorrer muito frequentemente são as alucinações, sonolência e reações no local da administração, particularmente nos casos em que a administração é algo regular e contínua (66).

5.2.4. Inibidores da monoaminoxidase tipo B

Outro grupo farmacológico utilizado na terapêutica da DP são os inibidores da monoaminoxidase. Esta enzima encontra-se na membrana externa das mitocôndrias em vários tecidos, incluindo o sistema nervoso. Existem duas isoformas desta enzima, a monoaminoxidase tipo A (MAO-A) e a monoaminoxidase tipo B (MAO-B). A MAO-A atua principalmente na metabolização da serotonina e noradrenalina, enquanto que a MAO-B atua principalmente na metabolização da dopamina, levando assim à diminuição dos seus níveis. Os inibidores da monoaminoxidase tipo B (IMAO-B) são assim utilizados de forma a impedir a degradação da dopamina (67).

Os IMAO-B são considerados umas das primeiras linhas na DP em indivíduos mais jovens com sintomas motores ligeiros, uma vez que estes fármacos não são tão eficazes como uma levodopa + carbidopa. Contudo, devido às suas interações alimentares, farmacológicas e efeitos indesejáveis têm vindo a ser cada vez menos utilizados (67).

Nos indivíduos medicados com IMAO-B, principalmente os inibidores não seletivos, como a fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida, a metabolização da tiramina é inibida. A tiramina é uma monoamina presente em vários alimentos, nomeadamente queijos, vinhos ou enchidos. A acumulação de tiramina conduz à libertação abrupta de catecolaminas armazenadas nas terminações nervosas simpáticas, podendo levar a uma crise hipertensiva grave (52).

Pode manifestar-se através de cefaleias, rigidez, taquicardia, náuseas, hipertensão arterial acentuada, arritmias e convulsões. Assim, torna-se imprescindível alertar os doentes para a necessidade de evitar a ingestão de alimentos com elevado teor de tiramina enquanto mantêm terapêutica com estes fármacos (52).

Selegilina

A selegilina é um IMAO-B irreversível que tem como objetivo reduzir a degradação da dopamina, aumentando assim a sua concentração no sistema nervoso central. Para além disso tem a capacidade de potenciar e prolongar o efeito da levodopa, sendo então utilizada muitas vezes em associação com a mesma (68).

Em Portugal encontra-se apenas comercializada como medicamento genérico (69).

Relativamente à sua posologia, a selegilina deve ser administrada na dose de 5 mg a 10 mg, uma vez por dia, após o pequeno-almoço. Por norma, a dose diária não deve exceder os 10mg (68).

Os efeitos indesejáveis mais comuns da selegilina são boca seca, tonturas, insónias e aumento dos níveis das enzimas hepáticas. As insónias devem-se ao facto de a selegilina ser metabolizada parcialmente em anfetamina e metanfetamina (68).

Comparativamente com outros IMAO-B como a rasagilina ou a safinamida, a selegilina acaba por apresentar um pior perfil de efeitos adversos (48).

Rasagilina – Azilect®

A rasagilina pode ser utilizada em monoterapia ou como adjuvante na terapêutica com levodopa (70).

Está englobada no grupo farmacológico IMAO-B seletivo, irreversível e bastante potente que atua de forma a aumentar os níveis de dopamina, e quando usado como terapêutica adjuvante, com levodopa, aumenta o efeito deste outro fármaco, à semelhança da selegilina. A principal diferença entre estes dois fármacos é que a selegilina tem como metabolitos a anfetamina e metanfetamina enquanto que a rasagilina tem como metabolito o 1-aminoindano, o que torna este fármaco muito mais tolerável e menos suscetível a efeitos indesejáveis. Como tal, é dos IMAO-B mais seguros e, na maioria dos casos de DP, a opção mais escolhida. O 1-aminoindano apresenta também atividade antiparkinsoniana (71).

A dose recomendada de rasagilina é de 1 mg por dia, independentemente de ser associado à levodopa ou usado em monoterapia. Em Portugal é comercializada com o nome de *Azilect®*, cuja indicação terapêutica é o tratamento da DP de origem idiopática em monoterapia ou em terapia adjuvante em doentes com flutuações motoras (71).

Uma vez que a rasagilina é metabolizada praticamente na totalidade no fígado antes de ser excretada deve haver uma grande precaução no caso de doentes com compromisso hepático e na maioria dos casos deve ser interrompido o tratamento com rasagilina, nestes doentes (71).

Em estudos clínicos em doentes com DP os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados foram, cefaleias, depressão e vertigens quando em monoterapia. Quando associado à levodopa, os efeitos mais frequentes foram discinesia, hipotensão ortostática, quedas, dor abdominal, náuseas e vômitos e boca seca (71).

Em certos casos específicos, pode ser auxiliar no tratamento de um dos SNM da DP, a fadiga (48).

Safinamida – Xadago®

A safinamida é um IMAO-B altamente seletivo e reversível, contudo para além de possuir efeitos dopaminérgicos, apresenta também efeitos não-dopaminérgicos, uma vez que inibe a libertação de glutamato e bloqueia os canais de cálcio e os canais de sódio sensíveis à voltagem (70).

Este fármaco foi introduzido recentemente no mercado, em 2015, e, na altura, foi o primeiro fármaco em 10 anos a ser lançado para o tratamento da DP (72).

O medicamento comercializado em Portugal cuja substância ativa é a safinamida tem o nome comercial de *Xadago*®. Está indicado para o tratamento da DP idiopática em fase intermédia a tardia com flutuações, como terapêutica adjuvante da levodopa ou em associação com outros medicamentos para a DP. O tratamento com safinamida deve ser iniciado com uma dose de 50 mg por dia (73).

Os efeitos adversos mais frequentes da safinamida são náuseas, discinesias, hipotensão ortostática e risco de quedas (73).

O fármaco é eliminado através da urina, pelo que doentes com elevado compromisso renal não devem tomar este fármaco (72).

5.2.5. Inibidores da COMT

Os inibidores da COMT são mais um grupo farmacológico utilizado na farmacoterapia da DP, em monoterapia ou em associação com a levodopa, melhorando as flutuações motoras (74).

Existem três fármacos que se inserem neste grupo nomeadamente a entacapona, a opicapona e a tolcapona. Dentro destes, aquele que se tem mostrado mais eficaz é a tolcapona, porém, a sua utilização necessita de monitorização devido aos efeitos que pode causar a nível hepático. Como tal, na maioria dos casos, não é a primeira opção (74).

Cabe ao médico decidir se inicia o tratamento com um agonista da dopamina, com um IMAO-B ou com um inibidor da COMT, e a escolha destes últimos fármacos depende de caso para caso (74).

Entacapona – Comtan® / Levodopa + Carbidopa + Entacapona – Stalevo®

Como já foi referido, a entacapona pode ser usada em monoterapia, sem grande relevância clínica no tratamento da DP, apresentando-se com o nome comercial *Comtan*®, ou em associação com a levodopa e neste caso também com a carbidopa, tendo o nome comercial de *Stalevo*®.(64)

A levodopa pode ser metabolizada por ação da COMT, que a converte em 3-O-metildopa (3-OMD). Embora desprovida de atividade dopaminérgica, a 3-OMD possui elevada afinidade pelo transportador de aminoácidos neutros de grande porte (LAT1, do inglês *large neutral amino acids transporter small subunit 1*), responsável pelo transporte da levodopa através da barreira hematoencefálica. Quando em concentrações elevadas a 3-OMD compete diretamente com a levodopa, reduzindo a quantidade de fármaco que atinge o cérebro, contribuindo para uma diminuição da resposta terapêutica (**figura 5.3**) (52).

Além disso, a acumulação plasmática e tecidual de 3-OMD tem sido associada ao agravamento das flutuações motoras e, em alguns estudos, a potenciais efeitos cognitivos. (52). A entacapona é um inibidor seletivo e reversível da COMT, bloqueia a formação de 3-OMD e diminui a competição no transportador LAT1, contribuindo para uma maior disponibilidade de levodopa no SNC. Paralelamente, prolonga a semivida da levodopa, estabilizando os seus níveis plasmáticos e proporcionando uma resposta motora mais duradoura e previsível (52).

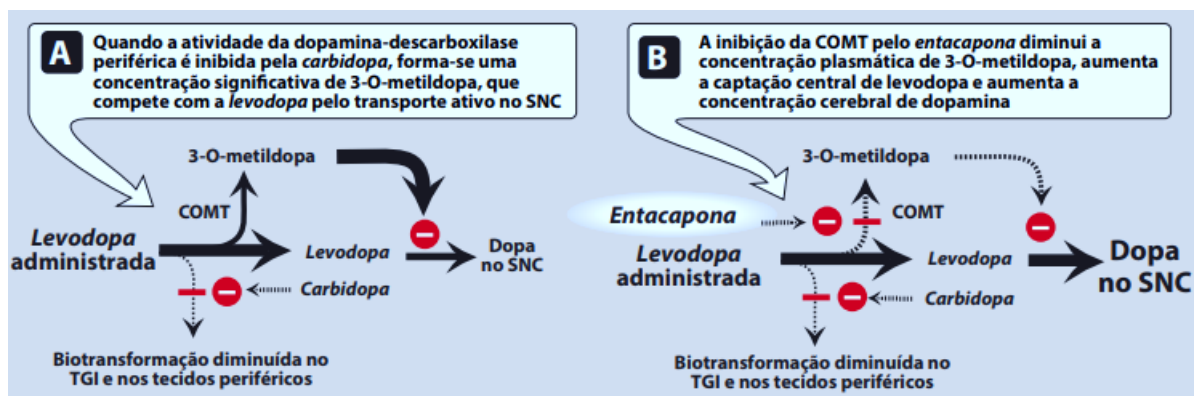


Figura 5.3 - Mecanismo de ação Levodopa + carbidopa + entacapona. Adaptada de (53)

O medicamento *Stalevo*[®] está indicado para o tratamento da DP e flutuações motoras cuja estabilização não é possível apenas com a associação levodopa + carbidopa ou levodopa + benserazida. A sua dose diária deve ser titulada de caso para caso (75).

A entacapona é metabolizada pelo fígado e excretada essencialmente pelos rins. As reações adversas notificadas mais frequentemente com *Stalevo*[®] são discinesias que ocorrem em cerca de 19% dos doentes, sintomas gastrointestinais incluindo náuseas e diarreias que ocorrem em cerca de 15% e 12% dos doentes, respetivamente. Pode ainda causar dores musculares, alteração inofensiva da cor da urina para castanho-avermelhado (cromatúria) (75).

Opicapona – *Ongentys*[®]

A opicapona é um inibidor reversível da COMT, porém mais potente que a entacapona, permitindo a administração de uma dose única diária (76).

Em Portugal é comercializada como *Ongentys*[®], que está indicado como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/carbidopa ou benserazida em doentes com DP e flutuações quando a estabilização não é possível com aquelas combinações. A dose recomendada RCM é de 50 mg e deve ser administrado ao deitar (77).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados foram distúrbios do sistema nervoso. A discinesia foi a reação adversa mais frequentemente notificada como resultado do tratamento. Comparativamente com a entacapona, nota-se uma diminuição considerável dos efeitos adversos especialmente a diarreia (77).

Tolcapona

Existe ainda um terceiro inibidor da COMT, a tolcapona, que não se encontra comercializado em Portugal (64).

Este fármaco tem um perfil de segurança baixo uma vez que pode causar toxicidade hepática geralmente fatal. Este pode ser um fator pelo qual a tolcapona não é tão utilizada como os restantes inibidores da COMT (48).

5.2.6. Antivíricos/antiparkinsónicos

Amantadina – Parkadina®

A amantadina foi inicialmente desenvolvida para o tratamento de estados gripais, atuando como antivírico. Quando começou a ser administrada em pessoas com DP para o tratamento da gripe, observou-se uma melhoria significativa de um dos sintomas da DP, o tremor (78). O seu mecanismo de ação é complexo e não está completamente definido. A sua ação antivírica deve-se à inibição do canal iónico M2, presente na membrana do vírus influenza A. No contexto da DP sabe-se que tem uma ação inibitória dos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA), o que lhe confere a capacidade de reduzir as discinesias induzidas pela levodopa. Para além disso inibe a recaptção da dopamina e aumenta a sua libertação (79). Por norma, a amantadina é bem tolerada, mas o perfil dos seus efeitos secundários (boca seca, retenção urinária, confusão e obstipação) levam os investigadores a acreditar que também tem uma ação anticolinérgica que lhe pode conferir uma ação antiparkinsónica (79).

Em Portugal, o nome comercial do medicamento cuja substância ativa é a amantadina é *Parkadina*®, usado para profilaxia e tratamento sintomático das doenças do trato respiratório provocadas pelo vírus *Influenza*, e no tratamento sintomático de todas as formas da DP (80).

Para a DP, a dose habitual é 100 mg, ou seja, uma cápsula, duas vezes ao dia. Os doentes que façam doses diárias superiores a 200 mg devem ser monitorizados regularmente pelo risco de sobredosagem que pode induzir uma psicose tóxica aguda (80).

5.2.7. Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos constituem uma classe de fármacos utilizados na DP que atua por mecanismos independentes da neurotransmissão dopaminérgica. A patogénese dos sintomas motores da doença está, em parte, associada ao desequilíbrio entre os sistemas colinérgico e dopaminérgico, ou seja, a atividade dopaminérgica encontra-se diminuída, enquanto a atividade colinérgica se encontra elevada (53).

Neste contexto, os antagonistas não seletivos dos recetores muscarínicos da acetilcolina foram introduzidos com o objetivo de restaurar este equilíbrio funcional, promovendo uma redução da atividade colinérgica excessiva. Entre os representantes desta classe destaca-se a benztropina, o biperideno, a prociclidina e o tri-hexifenidilo, para o tratamento da DP. Embora a sua ação seja limitada e sejam prescritos com pouca frequência, podem oferecer algum benefício na melhoria da rigidez e tremor (53).

Apesar de não constituir uma primeira linha no tratamento da DP, este grupo farmacológico, é por vezes uma opção dos médicos em fases mais iniciais da doença, quando os sintomas ainda são considerados ligeiros, ou em situações económicas mais condicionadas, uma vez que apresentam baixo custo (81).

Geralmente são utilizados em monoterapia, nas fases iniciais da doença, mas podem também ser associados à levodopa em alguns casos (53).

De acordo com a base de dados de medicamentos do INFARMED, de entre os fármacos mencionados, os únicos que atualmente se encontram comercializados em Portugal são o tri-hexifenidilo e o biperideno (64).

Tri-hexifenidilo – Artane®

O tri-hexifenidilo é um antagonista competitivo não seletivo dos recetores muscarínicos (M₁-M₅) que atua principalmente no corpo estriado de forma a bloquear a transmissão colinérgica excessiva. Ao bloquear os recetores restabelece o equilíbrio dopamina-acetilcolina (82).

Artane®, nome comercial do medicamento que contém tri-hexifenidilo como substância ativa em Portugal, está indicado para o tratamento da DP, diminuindo a rigidez muscular e o tremor nas extremidades corporais. Por norma a posologia inicial é de 6-10 mg por dia, embora em determinadas situações possa vir a ser ajustada (82).

Relatos revelam que este medicamento é normalmente bem tolerado, sendo que, caso apareçam efeitos indesejáveis são normalmente ligeiros e incluem secura da boca, perturbações da visão, vertigens, náuseas, vômitos e obstipação ou nervosismo (82).

Biperideno – Akineton®

O biperideno, muito semelhante ao tri-hexifenidilo, também se trata de um antagonista competitivo não seletivo dos recetores muscarínicos, tendo maior afinidade para os recetores M1 (83).

Em Portugal, o biperideno encontra-se comercializado como um medicamento com o nome *Akineton*® e é utilizado no tratamento da DP, especialmente quando estão presentes a rigidez e o tremor. O tratamento deve ser iniciado de forma gradual aumentando a dose em função do efeito terapêutico e dos efeitos indesejáveis. Por norma inicia-se com e 2 x 1 mg por dia (meio comprimido, duas vezes ao dia) (83).

Os efeitos adversos associados ao tratamento com biperideno manifestam-se predominantemente nas fases iniciais da terapêutica ou em situações de aumento brusco da dose. Evidências provenientes de estudos experimentais em modelos animais demonstram que os anticolinérgicos de ação central, como o biperideno, podem potenciar a suscetibilidade a convulsões, facto que requer especial atenção em doentes com predisposição para este tipo de eventos (83).

Outros efeitos adversos que podem vir a surgir são alterações de humor, boca seca, obstipação e problemas visuais (83).

5.3. Fármacos utilizados na terapia das manifestações não-motoras

O tratamento dos SNM da DP pode ser tão desafiante e complexo como os sintomas motores. Com o passar dos anos, os SNM têm vindo a ser mais bem compreendidos, apesar de não existir um algoritmo padronizado para estes sintomas. Deve-se sempre adaptar a terapêutica de caso para caso, avaliando os SNM que vão surgindo (45).

São vários os SNM que podem surgir nesta patologia, que podem afetar vários sistemas do organismo humano, nomeadamente o nervoso, urinário ou gastrointestinal (84).

É muito comum, em consultas médicas ou até mesmo em consultas de acompanhamento farmacoterapêutico, as pessoas não mencionarem estes sintomas, às vezes por vergonha ou simplesmente porque não os associam à DP (84).

Os SNM mais comuns da DP são, ataques de pânico, ansiedade, depressão, demência, incontinência urinária, náuseas/vômitos, obstipação e insónias (85). O tratamento que se aplica não é específico para pessoas com DP, utilizando-se fármacos que são utilizados na população em geral que apresentem este tipo de sintomas ou doenças, **(quadro 5.1)** (84).

As flutuações não motoras da DP, são mais comuns no sexo feminino e vão aumentando com o passar do tempo, traduzindo-se num aumento da progressão da doença. É crucial que se identifique a presença destas flutuações de forma a prevenir o aparecimento de outros problemas de saúde e em casos de estados depressivos evitar que estes levem ao suicídio (86).

Quadro 5.1 - Farmacoterapia dos sintomas não motores da doença de Parkinson. Apenas estão representados alguns fármacos, os mais conhecidos e comercializados no dia a dia. ISRS: Inibidores seletivos da recaptção de serotonina; IRSN: Inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina. Adaptado de (64)(86)

<u>Sintomas</u>	<u>Grupo Farmacológico</u>	<u>Exemplos de Fármacos</u>	<u>Nome Comercial</u>
Pânico Ansiedade Depressão	Benzodiazepinas	Clonazepam Diazepam Alprazolam	<i>Rivotril</i> [®] <i>Valium</i> [®] <i>Xanax</i> [®]
	ISRS	Sertralina Fluoxetina	<i>Zoloft</i> [®] <i>Digassim</i> [®]
	IRSN	Venlafaxina Duloxetina	<i>Eferox XR</i> [®] <i>Cymbalta</i> [®]
	Antidepressivos Tricíclicos	Amitriptilina Imipramina	<i>Adt</i> [®] <i>Tofranil</i> [®]
Psicose	Antipsicótico atípico	Quetiapina	<i>Quetamed</i> [®]
Demência	Antagonista não competitivo de recetores NMDA	Memantina	<i>Ebixa</i> [®]
Insónias	Benzodiazepinas	Clonazepam	<i>Rivotril</i> [®]
	Agonistas do recetor da melatonina	Melatonina	<i>Circadin</i> [®]
Incontinência urinária	Antiespasmódico urinário - Agonista adrenérgico beta-3	Mirabegrom	<i>Betmiga</i> [®]
Obstipação	Modificadores da motilidade gastrointestinal - Laxante osmótico	Macrogol	<i>Casenlax</i> [®]
Náuseas/vômitos	Antiemético	Ondansetrom	<i>Emytron</i> [®]

6. Interações farmacológicas e fármacos a evitar na doença de Parkinson

Com uma farmacoterapia tão diversa, é de esperar que ocorram interações entre alguns dos fármacos utilizados pelos indivíduos com DP. Entre as mais importantes interações possíveis, as mais importantes, salienta-se a interação entre os ISRS ou os IRSN e IMAO-B, que, quando tomados em concomitância, conduzem a um elevado risco de ocorrência de síndrome serotoninérgica (49).

A síndrome serotoninérgica trata-se de um efeito muito comum e grave e potencialmente letal, quando se associam fármacos cujos mecanismos de ação estimulam excessivamente os recetores de serotonina. Esta manifesta-se de forma variável, podendo conduzir a tremores e diarreia, passando despercebida. Rapidamente começam a surgir outros sintomas tais como alterações do estado mental, alterações neuromusculares e disfunção do sistema nervoso, aumentando rapidamente a toxicidade e tornando-se fatal, na maioria dos casos (87)(88).

No caso das pessoas com DP, para o alívio das náuseas está contraindicado o uso de metoclopramida ou prometazina, uma vez que estes fármacos poderão ter efeitos negativos na DP. No caso da metoclopramida, esta atravessa a BHE e antagoniza os recetores D₂, prejudicando a terapêutica antiparkinsoniana (49).

A *American Parkinson disease association* publicou várias listas (**anexo I**) que especificam os fármacos que estão contraindicados na DP ou que devem pelo menos, ser evitados (89).

7. Medidas não farmacológicas

Para além do tratamento farmacológico, as medidas não farmacológicas desempenham um papel essencial na abordagem terapêutica da DP, contribuindo para a melhoria das manifestações motoras e não motoras, bem como para a preservação e aumento da qualidade de vida dos doentes. Estas intervenções devem ser iniciadas precocemente e ajustadas de acordo com a progressão da doença, sendo geralmente implementadas por uma equipa multidisciplinar que inclui médicos, psicólogos, psiquiatras, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e assistentes sociais (90).

A fisioterapia é uma das intervenções mais relevantes, uma vez que auxilia na manutenção da mobilidade, equilíbrio, força muscular e coordenação motora. Programas de exercício físico regular, nomeadamente caminhadas, treino de resistência, exercícios de alongamento e atividades como dança, demonstraram benefícios na redução da rigidez, na melhoria da postura e na prevenção de quedas (90).

A terapia ocupacional tem como objetivo otimizar a autonomia nas atividades da vida diária, adaptando tarefas e promovendo estratégias que permitam ao doente manter a sua independência durante o maior tempo possível. O recurso a ajudas técnicas (andarrilho, canadianas) e a adaptações do ambiente doméstico (por exemplo retirar tapetes para prevenir quedas) são igualmente importantes para aumentar a segurança e reduzir o risco de acidentes (90).

No que diz respeito à alimentação, recomenda-se uma dieta equilibrada, rica em fibras e líquidos, para prevenir a obstipação, frequentemente exacerbada pelos fármacos antiparkinsónicos. Além disso, a distribuição da ingestão proteica ao longo do dia pode melhorar a absorção da levodopa e otimizar a resposta terapêutica (47).

Por fim, o suporte social e educacional ao doente e à família é crucial para o sucesso da abordagem terapêutica. A informação clara sobre a doença, o acesso a grupos de apoio e a integração em programas comunitários de reabilitação têm impacto positivo na adesão ao tratamento e na qualidade de vida global (90).

No que toca ao tratamento cirúrgico existe a possibilidade de realizar uma estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation*), que constitui atualmente uma opção terapêutica amplamente utilizada e eficaz no tratamento da DP (91).

O procedimento consiste na implantação de elétrodos em núcleos cerebrais específicos, geralmente colocado na região infraclavicular (abaixo da clavícula). Esta estimulação proporciona uma melhoria significativa dos sintomas motores, semelhante à ação da levodopa + carbidopa, mas com a vantagem de reduzir de forma expressiva as flutuações motoras e as discinesias. Desta forma, os doentes mantêm um controlo sintomático contínuo, permanecendo em estado “on” durante 24 horas, com desaparecimento da imprevisibilidade dos períodos “off” e consequente recuperação de autonomia (91).

A possibilidade de redução da medicação antiparkinsoniana após a cirurgia contribui para a atenuação das discinesias e para a melhoria do perfil de efeitos adversos associados, como perturbações do sono, dores e manifestações neuropsiquiátricas induzidas pela terapêutica farmacológica. Geralmente, este procedimento traduz-se numa melhoria substancial da qualidade de vida (91).

Para que um doente possa ser escolhido para este tipo de intervenção cirúrgica deve inserir-se dentro de determinados critérios de inclusão, nomeadamente, a obtenção de um diagnóstico de DP, resposta à terapêutica com levodopa, apresentação de flutuações motoras e ausência de demência ou doenças do foro psiquiátrico/psicológico (91).

Tal como as abordagens farmacológicas, a estimulação cerebral profunda não constitui uma cura nem modifica a progressão da doença. Com o decorrer dos anos, surgem frequentemente sintomas refratários à terapêutica dopaminérgica e à cirurgia, incluindo distúrbios da fala, da marcha, do equilíbrio e alterações cognitivas (91).

8. Intervenção do farmacêutico

Atualmente, a farmacoterapia é a principal abordagem terapêutica para a DP. À medida que a doença progride, a adesão à medicação torna-se cada vez mais crítica, devido à falta de autonomia que esta doença provoca (92).

A intervenção do farmacêutico na DP assume um papel cada vez mais relevante no contexto dos cuidados de saúde, não apenas pela sua participação na gestão da farmacoterapia, mas também pelo contributo na monitorização da adesão à terapêutica, prevenção e deteção precoce de reações adversas e na promoção da educação do doente e dos cuidadores. Enquanto profissional de saúde acessível e próximo da comunidade, o farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada para otimizar a terapêutica, fomentar o uso racional dos medicamentos e apoiar estratégias que melhorem a qualidade de vida dos doentes (93).

A atuação do farmacêutico deve ser entendida numa perspetiva multidisciplinar, em articulação com médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, garantindo uma abordagem integral e centrada no doente (47).

A complexidade da farmacoterapia aumenta ainda mais devido às comorbilidades que vão surgindo, e manter a doença controlada pode tornar-se cada vez mais desafiador. Contudo, o farmacêutico, como profissional de saúde tem um papel fundamental que pode vir a ajudar estes doentes a melhorarem a sua qualidade de vida (94).

É crucial desenvolver estratégias focadas na promoção da correta administração dos medicamentos em doentes com DP, tendo uma atenção acrescida sobre aqueles que precisam de cuidados hospitalares, situações mais frequentes nestes doentes do que na população em geral, visto que, a cada ano, cerca de um terço dos doentes com DP são internados de urgência. Cerca de 70% dos neurologistas referem que a maioria destes doentes não realiza a terapêutica de forma adequada em meio hospitalar, até porque, por vezes, os doentes precisam de realizar algum tipo de tratamento/cirurgia que implique a suspensão da terapêutica antiparkinsoniana (92).

Devido à pressão sobre os cuidados de saúde e à falta de profissionais de saúde, na maioria das vezes, e devido ao facto de a terapêutica farmacológica de DP ser tão exigente a nível de horários, não existem profissionais suficientes em meio hospitalar que permitam realizar um plano terapêutico individualizado à risca (92).

Como resultado, infelizmente é muito frequente que os pacientes com DP não realizem a terapêutica durante o seu internamento hospitalar, o que pode desencadear um aumento ou descontrolo das manifestações como tremores, aumento da rigidez, perda de equilíbrio, confusão ou agitação (92).

8.1. O farmacêutico comunitário e o farmacêutico hospitalar

Em Portugal, a profissão de farmacêutico surgiu em 1449, período em que estes profissionais eram designados de boticários e tinham como principal função a preparação oficial de medicamentos e de substâncias medicamentosas, na farmácia. Este enquadramento justificou que, até há poucas décadas, as farmácias fossem tradicionalmente conhecidas como farmácias de oficina (95).

Com o passar dos anos, a atividade farmacêutica foi progressivamente orientada para o cidadão, evoluindo para a prestação de serviços de apoio dirigidos à comunidade servida pela farmácia. Neste contexto, consolidou-se a designação de farmácia comunitária, que, reflete de forma mais adequada o papel atual do farmacêutico na promoção da saúde pública e no acompanhamento farmacoterapêutico. Para além disso, atualmente a atividade farmacêutica não se foca apenas nas farmácias comunitárias, sendo que os farmacêuticos têm também um papel crucial nos serviços farmacêuticos dos hospitais (95).

Farmacêutico comunitário

Atualmente, a intervenção do farmacêutico comunitário é bastante ampla. Em Portugal, o setor farmacêutico é frequentemente destacado, em contextos políticos e científicos, como um dos que disponibiliza um leque mais diversificado de serviços à população (95).

O farmacêutico comunitário, pela sua proximidade com a população, desempenha um papel central nos cuidados de saúde. Diariamente, contribui para a melhoria da qualidade de vida dos utentes através da gestão e otimização da terapêutica, integradas em planos contínuos de acompanhamento farmacoterapêutico, que visam alcançar objetivos clínicos e prevenir ou resolver problemas relacionados com medicamentos (95).

A Preparação Individualizada da Medicação (PIM) é um exemplo de um serviço bastante útil, disponível na maioria das farmácias comunitárias que permite aos doentes realizarem a terapêutica de forma correta sem haver preocupações nem dúvidas acerca dos horários de administração de cada medicamento (96). Destaca-se também o apoio ao autocuidado e a orientação na utilização de medicamentos e dispositivos médicos, assegurando sempre a sua correta administração (97).

As tarefas de um farmacêutico comunitário apresentam elevada complexidade e carecem de uma boa relação entre o farmacêutico, o médico e o doente, para se atingir um serviço de excelência (97).

No contexto da DP é comum os farmacêuticos depararem-se com doentes com flutuações motoras devido à modificação nas doses de levodopa ou a alterações na terapia antiparkinsoniana. Nesse caso, os farmacêuticos têm um papel fundamental em ajudar os doentes a entender o novo regime posológico e as razões que podem levar à mudança da medicação. Uma discussão sobre os benefícios de uma determinada terapia ou o início e duração da ação são tópicos que devem ser esclarecidos pelo farmacêutico, seja no momento do atendimento ao balcão seja através de consultas de acompanhamento farmacoterapêutico (98).

Os farmacêuticos devem estar dispostos a questionar tanto os utentes quanto os cuidadores sobre quaisquer problemas existentes relativamente à medicação, sejam efeitos indesejáveis, custo elevado dos medicamentos acerca da sua posologia (98).

Incentivar a comunicação aumentará a probabilidade de que, se e quando, ocorrerem complicações, elas possam ser discutidas o mais rápido possível com o neurologista do paciente (98).

Pacientes com DP em estágio avançado, especialmente aqueles com ressurgimento dos sintomas, têm maior probabilidade de serem polimedicados, com fármacos para controlar esses sintomas e fármacos que ajudem a combater possíveis efeitos adversos, como náuseas ou sonolência (98).

Outro papel importante do farmacêutico comunitário é o de identificar interações farmacológicas, alertar o doente sobre estas interações e agir de forma a evitar danos para a saúde do utente. Como exemplo, antagonistas dopaminérgicos (por exemplo, a metoclopramida) utilizados para neutralizar queixas gastrointestinais, como as náuseas e vômitos, são contraindicados em pacientes com DP (98).

Farmacêutico hospitalar

A gestão de uma farmácia hospitalar constitui uma tarefa exclusiva dos farmacêuticos, que assumem a responsabilidade integral sobre o ciclo da assistência farmacêutica, abrangendo etapas de seleção, armazenamento, controlo, dispensa e utilização de medicamentos destinados ao tratamento dos doentes hospitalizados, ou em regime ambulatorio (99).

O farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar, assumindo um papel central em meio hospitalar, com responsabilidade direta na aquisição e gestão eficiente dos medicamentos, bem como na sua preparação, validação e distribuição para os diferentes serviços. Para além destas funções, é igualmente responsável pela reconciliação da medicação, produção de informação clínica, científica e financeira indispensável ao sistema de saúde, em particular na avaliação da inovação terapêutica e na monitorização de ensaios clínicos (99).

8.2. Acompanhamento farmacoterapêutico

De acordo com a *Pharmaceutical Care Network of Europe* (PCNE), o termo “cuidados farmacêuticos” define-se como um contributo do farmacêutico para os cuidados individuais, de forma a otimizar o uso de medicamentos e melhorar os resultados em saúde (100).

Acompanhamento Farmacoterapêutico caracteriza-se como um serviço efetuado em farmácias comunitárias, pelos farmacêuticos, centrado no doente. A sua utilização é benéfica em várias situações, quando há um elevado número de medicamentos prescritos, algo muito comum em doentes com idade mais avançada ou com doenças específicas, como é o caso da DP quando há um aumento na complexidade da terapêutica, como por exemplo na toma de medicação a diferentes horas do dia (isso pode ser o suficiente para que o doente se perca na sua terapêutica) e quando há elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos, da qual acabam por resultar custos financeiros significativos bem como riscos para a vida humana (93).

Na **figura 8.1** é possível observar o fluxograma de Aconselhamento Farmacoterapêutico.

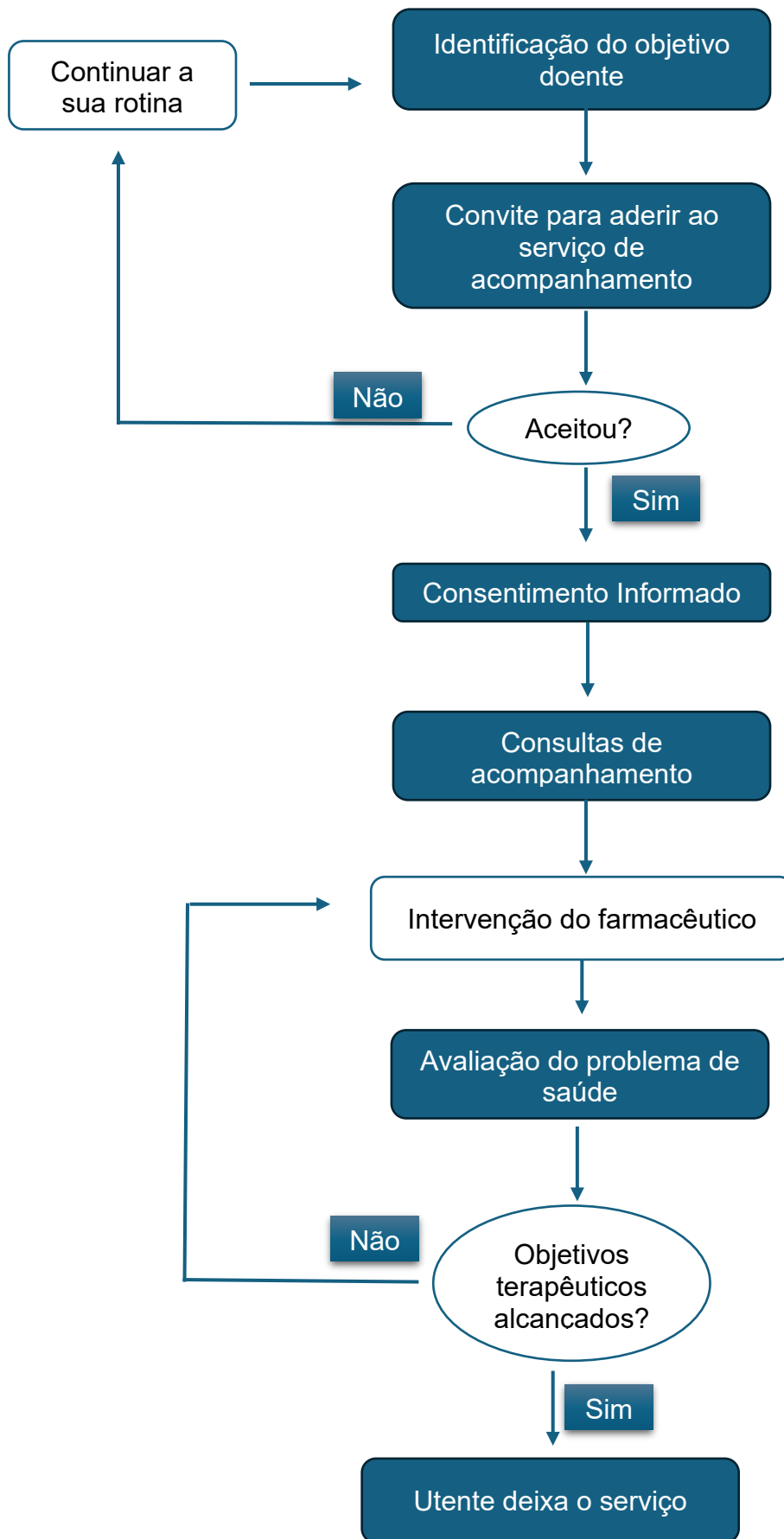


Figura 8.1 – Fluxograma do serviço de Acompanhamento Farmacoterapêutico. Adaptado de (103)

Por vezes o desafio inicia-se logo durante o atendimento ao balcão em que o doente precisa de aceitar que necessita de ajuda e aderir de forma livre e voluntária ao serviço de acompanhamento farmacêutico. Criar necessidade é uma das principais formas de se conseguir explicar a um doente as vantagens do serviço. Perguntas do género, “Quando é que foi a última vez que conseguiu brincar com os seus netos?”, pode ser o suficiente para que o doente perceba que precisa de ajuda (96).

Após o utente aceitar aderir ao serviço é muito importante explicar e assinar o consentimento informado. De acordo com a Entidade Reguladora da Saúde, este consentimento consiste numa autorização esclarecida prestada pelo utente antes da submissão a qualquer cuidado de saúde, incluindo, entre outros, atos médicos, realização de exames, participação em investigação ou ensaio clínico. Esta autorização pressupõe uma explicação e respetiva compreensão quanto ao que se pretende fazer, o modo de atuar, razão e resultado esperado da intervenção consentida (101).

Em regra, “qualquer intervenção no domínio da saúde só pode ser efetuada após ter sido prestado pela pessoa em causa o seu consentimento livre e esclarecido. (102)

Essa pessoa deve receber previamente a informação adequada quanto ao objetivo e à natureza da intervenção, bem como quanto às suas consequências e riscos. A pessoa em questão pode, em qualquer momento, revogar livremente o seu consentimento” (102).

Numa primeira consulta, após uma apresentação de ambas as partes, deve-se estabelecer um objetivo que, no caso dos doentes com DP, pode ser controlar os sintomas da doença. Nesta consulta deve-se recolher toda a história clínica, a terapêutica definida, patologias associadas, como por exemplo diabetes (neste caso pode ser outro objetivo a tratar ao longo das consultas). É importante perceber o contexto social, familiar e cultural (103).

Relativamente à terapia, esta deve ser completamente registada no processo do doente de modo a perceber qual é a adesão por parte do doente e no caso de ter uma baixa adesão deve-se perceber qual é a razão. Esta pode relacionar-se, por exemplo, com elevados efeitos adversos associados, falta de conhecimento e apoio na toma correta, falta de efetividade ou elevado custo (103).

8.2.1. Revisão da medicação

A revisão da medicação pode ser dividida em três tipos de acordo com a PCNE e a Ordem dos Farmacêuticos: Tipo 1 (revisão da medicação simples), Tipo 2 (revisão da medicação intermédia, que se subdivide em Tipo 2A e Tipo 2B) e Tipo 3 (revisão da medicação avançada), (**quadro 8.1**) (104)(105).

Quadro 8.1 – Tipos de revisão da medicação. Adaptado de (104)

Tipo de revisão	Adesão ao serviço e consentimento assinado	Recolha de dados através do histórico farmacoterapêutico	Recolha de dados através de uma entrevista farmacêutico-utente	Informação através do contacto farmacêutico-médico
Tipo 1	✓	✓	X	X
Tipo 2A	✓	✓	✓	X
Tipo 2B	✓	✓	X	✓
Tipo 3	✓	✓	✓	✓

A revisão da medicação do tipo 1, consiste em realizar uma análise do histórico farmacoterapêutico do doente através da base de dados do sistema da farmácia e identificar possíveis receitas duplicadas, interações medicamentosas, efeitos adversos (através de prescrições em cascata), dosagens pouco usuais, adesão à terapêutica e/ou medicação inadequada (93)(104).

A revisão Tipo 2A realiza-se quando o utente em questão pode ser contactado para se obter mais informações, de forma a complementar o histórico. Neste tipo de revisão é possível identificar duplicações terapêuticas, interações farmacológicas, efeitos adversos (informação através do utente), doses e frequências de administração pouco usuais, problemas relacionados com a adesão à terapêutica (falta de conhecimento ou incapacidade), problemas de efetividade e alguns problemas relacionados com medicamentos não sujeitos a receita médica (93)(104).

A revisão do Tipo 2B, envolve o estabelecimento de uma interação entre o médico e o farmacêutico, sendo possível a consulta de exames e/ou diagnósticos. O resultado dos exames permite a revisão da medicação de acordo com as indicações e contraindicações, e a dosagem dos medicamentos pode ser ajustada com base na função renal e hepática (93)(104).

A colaboração entre o médico e o farmacêutico é bastante vantajosa para ambos, como profissionais de saúde, pois, clarificando-se o papel de cada um e estabelecendo interações profissionais, dão a conhecer o seu trabalho e adquirem uma relação de confiança em prol da saúde do doente, conduzindo a melhorias nas prescrições, e conseqüentemente promovendo a adesão à terapêutica (106).

Por fim, a revisão do Tipo 3, o modelo mais utilizado, pode ser realizada a partir da análise do histórico farmacoterapêutico, da informação fornecida pelo próprio doente e dos dados clínicos disponíveis. Tal como na revisão do Tipo 2B, considera-se que a informação clínica integra os resultados de análises laboratoriais e exames complementares de diagnóstico, sendo igualmente pressuposto que a sua execução decorra num contexto interdisciplinar (104). Através desta revisão é possível identificar duplicações terapêuticas, interações fármaco-fármaco, reações adversas, doses inapropriadas, questões relacionadas com a adesão ao regime terapêutico, problemas de efetividade, utilização de medicamentos sem indicação e ausência de medicamentos necessários (104).

Dadas as características da DP, as maiores preocupações num doente diagnosticado com esta patologia poderão ser as típicas flutuações motoras, a dificuldade em gerir toda a terapêutica, o risco de duplicação farmacológica, as interações medicamentosas (que poderão ocasionar, por exemplo, risco de síndrome serotoninérgica), a escassa adesão à terapêutica, as reações adversas associadas à variedade de medicação administrada diariamente ou a possível automedicação com medicamentos não sujeitos a receita médica para aliviar sintomas, como as náuseas ou sonolência. Estes devem ser os principais tópicos a debater ao realizar uma revisão da medicação de um doente com DP.

8.3. Preparação Individualizada da Medicação

Toda a medicação deve ser tomada a tempo e horas certas, mas a DP exige um cuidado acrescido, uma vez que a administração da medicação antiparkinsoniana tem horários muito específicos, de maneira a evitar o desperdício de doses ou esquemas posológicos imprecisos. Logo, os medicamentos devem ser administrados sempre no mesmo horário, de acordo com a rotina específica de cada doente, para evitar períodos de tratamento abaixo do expectável, que podem resultar em consequências graves, tanto motoras como não motoras (92).

Embora a adesão à terapêutica seja crucial para o sucesso do tratamento, a não adesão é bastante comum na DP, cerca de 13 a 67% dos pacientes tomam menos de 80% da medicação prescrita. Isso contribui significativamente para a diminuição da qualidade de vida, problemas relacionados com medicamentos (DRP, do inglês *drug related problems*) ineficácia do tratamento, e aumento dos custos de saúde. As razões são multifacetadas, desde regimes posológicos complexos, polimedicação e falta de conhecimento sobre a doença e sobre o tratamento e uso adequado dos medicamentos. Portanto, a DP muitas vezes exige uma abordagem e monitorização do tratamento farmacológico (94).

De acordo com a Norma Geral nº30-NGE-00-010-02, da Ordem dos Farmacêuticos, a PIM define-se como um “ serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, num dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização. Inclui-se ainda neste serviço a informação, prestada sobre a forma escrita ou de pictogramas e oralmente, referente ao uso responsável do medicamento, tendo por objetivo auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e promover uma melhor adesão à terapêutica (96).

Considera-se que a articulação com outros profissionais de saúde, particularmente os médicos de medicina geral e familiar, é extremamente importante para uma implementação efetiva deste serviço.”, **figura 8.2.**

Este serviço é prestado nas farmácias comunitárias, tem um baixo custo e pode ser entregue na própria farmácia, no domicílio do utente ou em estruturas residenciais para idosos, como por exemplo os lares (96).

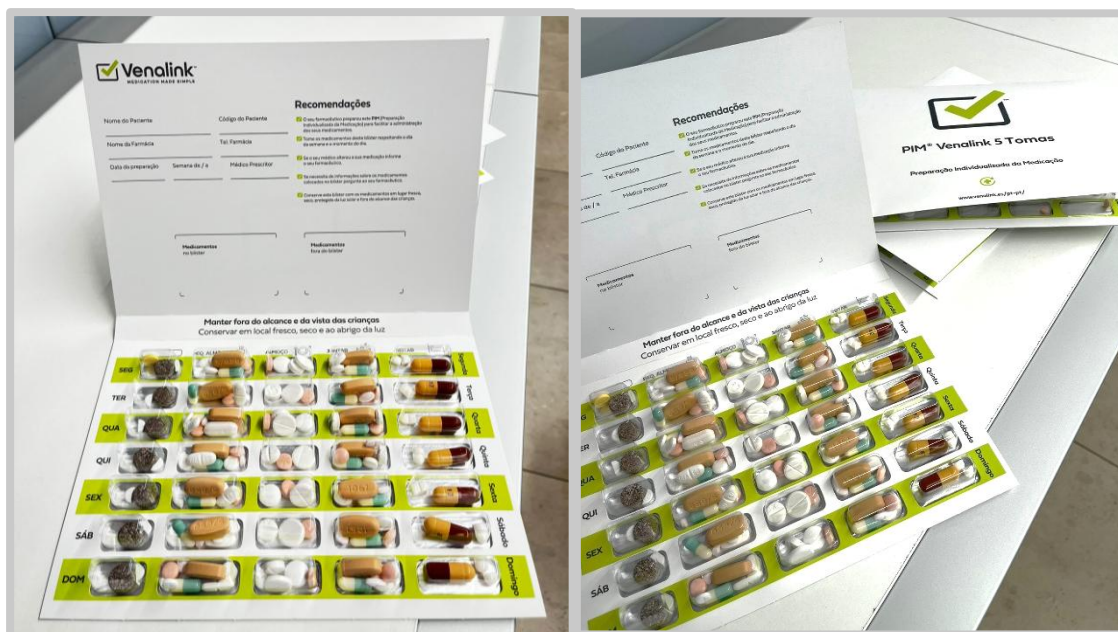


Figura 8.2 – Preparação Individualizada da medicação realizada na farmácia.

A PIM contribui para um aumento da adesão há terapêutica, acarretando várias vantagens, nomeadamente, a preparação semanal da medicação por um farmacêutico, com garantia de qualidade e segurança, facilidade na identificação das tomas, facilidade de transporte da medicação preparada, redução das doses esquecidas ou tomadas de forma incorreta, menor quantidade de medicamentos armazenados em casa, redução do stress do doente/cuidador, melhor controlo de doenças crónicas, melhor comunicação e colaboração com outros profissionais de saúde, facilidade na revisão da medicação e identificação de interações, etc (107).

8.4. Reconciliação da Medicação

Realizada quando ocorre transição entre unidades de cuidados de saúde, a Reconciliação da Medicação (RM) constitui um processo sistematizado, **(figura 8.3)**, que envolve a obtenção de informações pessoais de um utente e comparação completa e exata entre a terapêutica pré-hospitalar de cada doente (incluindo os fármacos, forma farmacêutica, via de administração, dose, dosagem, frequência de administração e interações) com a prescrição médica hospitalar realizada nos diferentes momentos de transição de cuidados (admissão, transferência e alta). Este procedimento permite a identificação de discrepâncias na medicação e por sua vez a sua alteração (108).

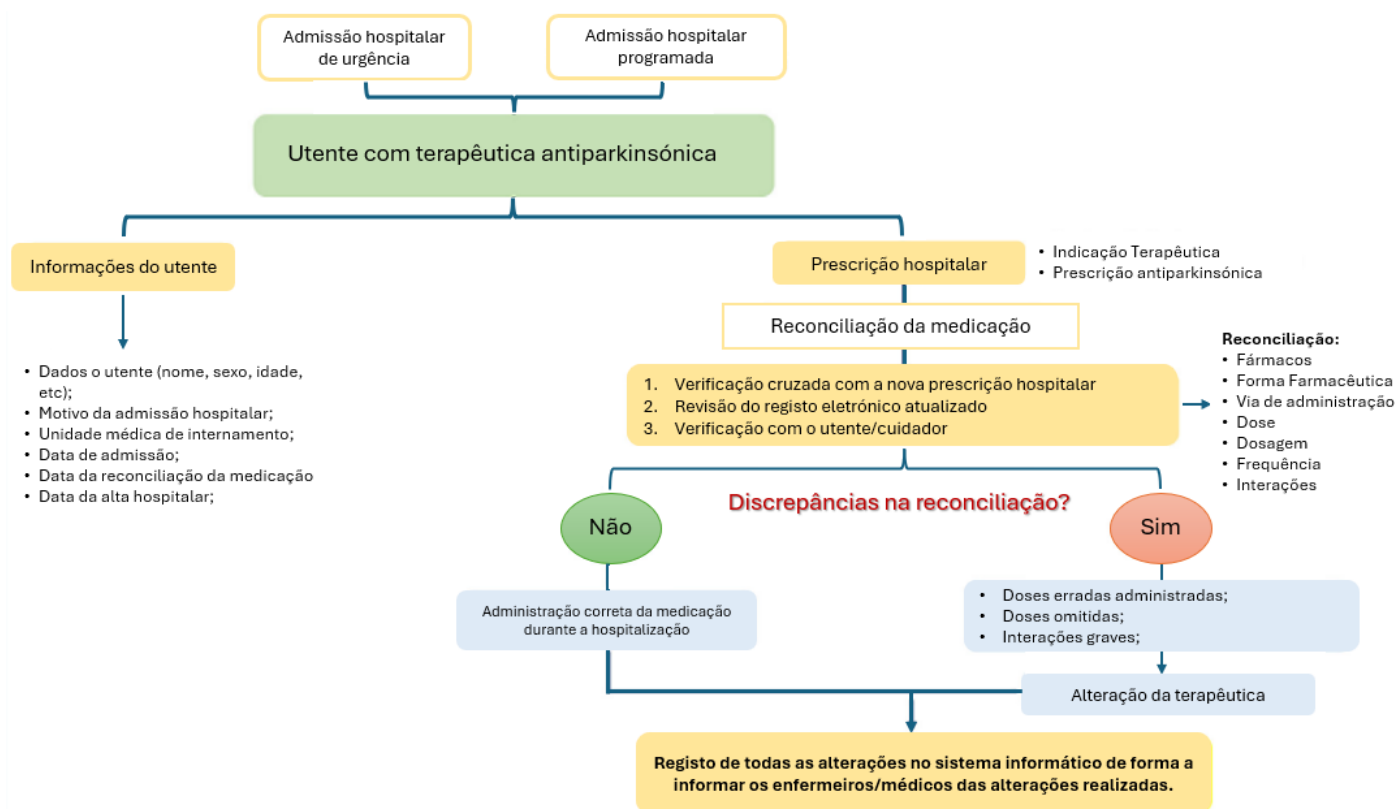


Figura 8.3 – Processo da Reconciliação da medicação. Adaptado de (92)

A terapêutica instituída no hospital, pode manifestar-se sob a forma de omissões, alterações de dose, da frequência ou da via de administração, substituição por outro medicamento ou duplicação terapêutica. Estas diferenças podem originar efeitos adversos graves. As discrepâncias classificam-se em intencionais ou não intencionais, sendo estas últimas particularmente críticas, uma vez que configuram erros de medicação que requerem intervenção do farmacêutico junto do prescritor, dada a possibilidade de resultarem em danos graves para o doente, incluindo risco de morte (108)

A implementação eficaz da RM implica uma responsabilidade partilhada entre diferentes profissionais de saúde, nomeadamente, enfermeiros, farmacêuticos hospitalares e comunitários, médicos e colaboração com o próprio doente e os seus familiares, assegurando a segurança, continuidade e efetividade da farmacoterapia (108).

A RM na admissão hospitalar segue um processo composto por quatro etapas, recolher, comparar, corrigir e comunica, **(figura 8.4)** (108).

A primeira etapa, designada de recolher, consiste, tal como o nome indica, na recolha de toda a informação após a admissão hospitalar. Ou seja, o enfermeiro deve elaborar uma lista junto do doente/cuidador referindo o motivo do internamento, comorbilidades, alergias e medicação e registar no sistema informático do hospital (108).

Posteriormente, cabe ao farmacêutico realizar uma análise minuciosa da informação recolhida, considerando toda a medicação utilizada antes e após a admissão no hospital, seja ela sujeita a receita médica ou não (108).

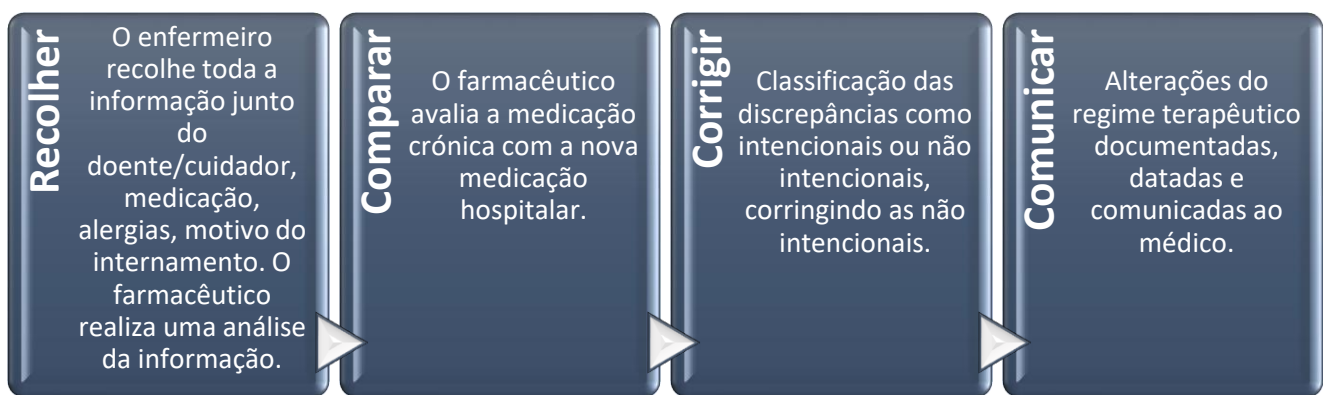


Figura 8.4 - Etapas da Reconciliação da Medicação. Adaptado de (108)

Na segunda etapa, comparar o farmacêutico realiza uma reconciliação da medicação nas últimas 24-72 horas após a admissão e comparando toda a informação e detetando discrepâncias (108).

Na terceira etapa, corrigir, identificam-se as discrepâncias, classificando-as em intencionais ou não intencionais, sendo estas últimas as mais graves, uma vez que se podem tratar de omissões, alterações ou adições de medicamento que não estão de acordo com as especificações clínicas do utente. Realiza-se então uma correção das discrepâncias não intencionais (108).

Por fim, na quarta etapa, comunicação, deve-se comunicar ao médico todas as sugestões de alteração e deve ser tudo registado, documentado e datado (108).

No momento da alta hospitalar, todas as prescrições realizadas devem ser novamente avaliadas. Por vezes, a medicação iniciada no momento da admissão não é suspensa e é importante analisar se é necessária a sua continuação ou se já não se justifica (109).

Durante o internamento a adesão à terapêutica é algo que está garantido por parte da equipa médica, no entanto após a alta há o risco acrescido da sua diminuição, logo o farmacêutico hospitalar deve se organizar todas as prescrições de forma a simplificar a terapêutica e facilitar a vida do doente/cuidador (109).

Na DP, a RM assume um papel importante devido à complexidade dos esquemas terapêuticos e às necessidades de ajustes frequentes nas doses e combinações farmacológicas. A introdução de novos fármacos durante os períodos de internamento hospitalar aumenta substancialmente o risco de omissões, duplicações, interações medicamentosas e erros de posologia. A ausência de continuidade terapêutica pode comprometer gravemente o controlo dos sintomas motores e não-motores, originando flutuações motoras significativas e impacto negativo na qualidade de vida. Neste contexto, a atuação do farmacêutico é crucial, assegurando a revisão crítica das prescrições, a conciliação entre a terapêutica crónica e a instituída em contexto hospitalar e a implementação de medidas que garantam segurança, eficácia e adesão à terapêutica antiparkinsoniana (110).

9. Novas terapêuticas e perspectivas futuras

A A 2 de abril de 2025, a Bial, uma das maiores empresas farmacêuticas portuguesas Bial, lançou um medicamento indicado no tratamento dos episódios “off” da DP, o KYNMOBY (111).

Este medicamento tem como substância ativa o cloridrato de apomorfina em forma de película sublingual. Como foi referido anteriormente, a apomorfina já era utilizada no tratamento dos episódios “off” da DP, mas chega agora num formato inovador e acima de tudo indolor e com uma absorção bastante rápida. Os efeitos adversos mais notificados foram náuseas e sonolência (112),(113).

Para além disso, a Bial tem em vista o lançamento de um novo medicamento que visa atrasar a progressão da DP (111).

O BIA28-6156 (nome de código porque ainda não possui denominação comercial), é uma molécula que se encontra em estudo com o intuito de contribuir para o tratamento da DP em doentes que apresentem uma mutação no gene glucocerebrosidase 1 (GBA_1), uma vez que, níveis reduzidos da atividade da enzima glucocerebrosidase (GCCase) têm sido relacionados com o aumento do risco de se desenvolver DP ou acelerar a progressão da doença (111).

O BIA28-6156 6156 foi concebido como ativador da enzima GCCase, aumentando a atividade desta enzima, e poderá vir a ser o primeiro fármaco com este mecanismo de ação. Estudos pré-clínicos demonstraram que o BIA28-6156 atravessa facilmente a BHE, permitindo-lhe aceder à enzima que está presente no sistema nervoso central (111).

10. Associação portuguesa de doentes de Parkinson

A associação portuguesa de doentes de Parkinson (APDPk), fundada a 14 de abril de 1984, tem como objetivos melhorar a qualidade de vida dos doentes e dos seus repetitivos cuidadores, através de atividades e ações que sejam oportunas, tais como intervir em conjunto com unidades e profissionais de saúde (114).

De acordo com os estatutos da APDP, as suas intervenções passam por promover os direitos e defesa dos interesses das pessoas com DP, facultar aos doentes todas as formas de apoio possíveis, possibilitar a cobertura das despesas médicas, apoiar e divulgar a investigação e pesquisa para melhoria ou aperfeiçoamento dos tratamentos, solicitar às entidades que tutelam a comercialização, a participação em novos medicamentos de reconhecida eficácia, sensibilizar e consciencializar o público para um melhor conhecimento das características da doença, proporcionar aos portadores da doença e seus familiares oportunidades de convívio e de lazer, de modo a combater o isolamento (114).

A APDPk estabeleceu um protocolo de colaboração com as farmácias aderentes. O protocolo baseia-se na aquisição de um “cartão de sócio” que permite ao utente obter 5% de desconto nos medicamentos utilizados na DP. Foi publicada uma lista dos medicamentos que se inserem neste protocolo, nomeadamente: *Akineton, Azilect, Artane, Comtam, Jumex, Madopar, Parlodel, Parkadina, Permax, Requip, Selegilina, Sinemet, Stalevo, Trivastal e Xilopar* (115).

11. Conclusões

A DP, enquanto patologia neurodegenerativa complexa e progressiva, continua a representar um dos maiores desafios terapêuticos no âmbito da neurologia. A análise realizada ao longo desta dissertação permitiu compreender a sua evolução histórica, a diversidade de manifestações clínicas, a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos e a necessidade de uma abordagem terapêutica multifacetada.

No domínio farmacológico, a levodopa, associada a inibidores da dopa-descarboxilase e da COMT, mantém-se como a base do tratamento dos sintomas motores, embora a sua utilização esteja condicionada pelo aparecimento de flutuações motoras e discinesias. Outros grupos de fármacos, como agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO-B, anticolinérgicos e a amantadina, constituem opções terapêuticas complementares, ajustadas ao perfil clínico e às necessidades individuais do doente. No controlo dos sintomas não motores, cada vez mais reconhecidos pela sua relevância clínica e impacto na qualidade de vida do doente, torna-se igualmente necessária uma terapêutica dirigida e personalizada.

Contudo, a terapêutica farmacológica, por vezes, não é, por si só, suficiente. As medidas não farmacológicas, que incluem a fisioterapia, a terapia ocupacional, o exercício físico regular, o apoio psicológico e nutricional, revelam-se cruciais para a promoção da autonomia e da qualidade de vida dos doentes. A abordagem integrada da doença deve, portanto, articular os diferentes pilares do tratamento, farmacológicos e não farmacológicos, de forma complementar.

A intervenção do farmacêutico, o especialista do medicamento, destaca-se através da monitorização contínua da eficácia e segurança dos fármacos antiparkinsonianos, na identificação e resolução de potenciais problemas relacionados com a medicação, bem como na prevenção de interações e na mitigação de reações adversas. Acresce ainda a importância do farmacêutico na promoção da adesão terapêutica, através de estratégias de educação em saúde dirigidas ao doente e à sua família/cuidador, assegurando uma utilização correta, informada e responsável da medicação.

De igual modo, a participação do farmacêutico é fundamental na deteção precoce de complicações associadas à evolução da doença e no encaminhamento atempado para outros profissionais de saúde, reforçando a articulação interprofissional e a continuidade dos cuidados. O acompanhamento farmacoterapêutico contribui, assim, não apenas para a redução de internamentos evitáveis, mas também para a obtenção

de melhores resultados em saúde e para a promoção de um envelhecimento ativo e com qualidade.

Em suma, o farmacêutico atua como um elemento central de uma equipa multidisciplinar, uma vez que tem como vantagem a sua proximidade com o utente e o facto de assumir diversos papéis com vista à otimização da farmacoterapia, incluindo a reconciliação da medicação, a RM, a PIM e acompanhamento farmacoterapêutico individualizado.

A intervenção do farmacêutico, tanto em meio comunitário como hospitalar, contribui para a utilização racional e segura dos medicamentos, a prevenção de erros de medicação, a promoção da adesão terapêutica e, conseqüentemente, melhoria dos resultados em saúde.

12. Referências bibliográficas

1. Ricci C. Neurodegenerative Disease: From Molecular Basis to Therapy. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); **2024**.
2. Sá CS, Rodrigues Junior OM. Acompanhamento Farmacoterapêutico ao paciente com Doença de Parkinson no uso dos fármacos Levodopa e Cloridrato de biperideno: Interações do tratamento medicamentoso. Research, Society and Development. **2022** Nov 10;11(15):e65111536721.
3. World Health Organization. Parkinson disease: A public health approach. **2022**.
4. Gago Miguel, Ferreira Joaquim, Vieira José, Rosas Maria, et. all. Manual para pessoas com Parkinson. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson. **2014**;
5. Matos J, Ibáñez M, Manzanares L, Libreto P, Gutiérrez L, Moriano C. Guia de atuação - Parkinson. 2019;
6. Beidler PG. Who Was James Parkinson? APDA Parkinson Pathfinder. **2020**;10–1.
7. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **2020** Aug 1;91(8):795–808.
8. Langston JW. The MPTP story. Vol. 7, Journal of Parkinson's Disease. **2017**. p. S11–9.
9. Parkinson's Foundation. Parkinson's Disease vs. Parkinsonism. Parkinson's Foundation. **2018**;
10. International Parkinson and Movement Disorder Society. Atrofia Multi-Sistémica: Factos Essenciais para os doentes. International Parkinson and Movement Disorder Society. **2016**;1–1.
11. International Parkinson and Movement Disorder Society. Paralisia Supranuclear Progressiva: Factos Essenciais para os doentes [Internet]. **2016**. Disponível em: www.movementdisorders.org
12. International Parkinson and Movement Disorder Society. Degeneração Corticobasal: Fatos Essenciais Para Pacientes. International Parkinson and Movement Disorder Society. **2018**;1–1.
13. Riani Gotardelo D, Carrilho LE, Correa Renhe L, Ferreira AL, Moreira N. Parkinsonismo Induzido por Flunarizina. Vol. 7, Journal of Surgery and Clinical Research-JSCR. **2014**.
14. Wyant K, MD, Chou K. Drug-induced parkinsonismo. **2025**. Disponível em: www.uptodate.com
15. Parkinson's Foundation. <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics/prevalence-incidence>. **2025**. Prevalência e incidência.
16. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Doença de Parkinson - SPN - Sociedade Portuguesa de Neurologia **2020** Disponível em: <https://www.spneurologia.com/noticias/doenca-de-parkinson-afeta-entre-18-a-20-mil-pessoa/51>. Acedido a 28 de maio
17. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. Acta Med Port. **2019**;32(10):661–70.
18. Parkinson's Foundation. <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics>. **2025**. Parkinson - Estatísticas. Acedido a 28 de maio
19. Parkinson's Foundation. Statistics | Parkinson's Foundation. **2022** Disponível em: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics>. Acedido a 28 de maio
20. Martins J, Rua A, Chã NV. Mortalidade hospitalar na doença de parkinson: Análise retrospectiva num hospital terciário Português. Acta Med Port. **2016** May 1;29(5):315–8.
21. Organização Mundial de Saúde. OMS: Resumo sobre a doença de Parkinson [Internet]. **2022** Disponível em: <https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief>. Acedido a 28 de maio
22. Jankovic J. Epidemiology, pathogenesis, and genetics of Parkinson disease **2025**
23. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, Luciano MS, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. **2024**.

24. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2020** Aug 1;91(8):795–808.
25. Grotewold N, Albin RL. Protective and risk factors for Parkinson disease. Vol. 125, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; **2024**.
26. Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease: Implications for therapy. Vol. 23, *Movement Disorders*. **2008**. p. 1641–52.
27. Ren X, Chen JF. Caffeine and Parkinson's Disease: Multiple Benefits and Emerging Mechanisms. Vol. 14, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; **2020**.
28. Asuku AO, Ayinla MT, Olajide TS, Oyerinde TO, Yusuf JA, Bayo-Olugbami AA, et al. Coffee and Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. **2024** Jan ;289:1–19. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612324000864> Acedido a 28 de junho
29. Reichmann H, Csoti I, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, Winkler J, et al. Life style and Parkinson's disease. Vol. 129, *Journal of Neural Transmission*. Springer; **2022**. p. 1235–45.
30. Green Bsc K, Hyland K, Rgn AF, Skinner E, Hall J. *The Professional's Guide to Parkinson's Disease*. **2007**.
31. Sociedade Portuguesa de Neurologia. O que é a Doença de Parkinson?.**2019**. Disponível em: www.parkinson.pt. Acedido a 20 de junho
32. Matos J, Ibáñez M, Manzanares L, Librero P, Gutiérrez L, Moriano C. Guía actuación sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria. **2019**;
33. Nemade D, Subramanian T, Shivkumar V. An update on medical and surgical treatments of parkinson's disease. Vol. 12, *Aging and Disease*. International Society on Aging and Disease; **2021**. p. 1021–35.
34. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: A review. Vol. 73, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria; **2015**. p. 454–62.
35. Gádara P, Chaná-Cuevas P. Evaluación de síntomas no motores y descontrol de impulsos en usuarios con enfermedad de Parkinson por el médico en atención primaria. **2020**;
36. Chaudhuri KR, Odin P. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. **2010** Jan 1. 184(C):325–41.
37. Chou K. Clinical manifestations of Parkinson disease - UpToDate.**2024**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease/print?search=parkinson&source=search_result&selectedTitle=1
38. Roberto de Mello Rieder C, Tumas V, Borges V, Corrêa Krug Karine Medeiros Amaral Editores B, Dornelles Picon P, Inez Pordeus Gadelha Alberto Beltrame M. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*. **2010**.
39. Moreira C, Martins K, Neri V, Araújo P. Parkinson's Disease: How to diagnose and to treat. **2007**;
40. International Parkinson and Movement Disorder Society. Diagnóstico da Doença de Parkinson. **2023**. Disponível em: <https://pt.movementdisorders.org/MDS/Not%C3%ADcias/Todas-as-not%C3%ADcias-atualizadas/Documentos-de-posi%C3%A7%C3%A3o/Diagn%C3%B3stico-de-Posi%C3%A7%C3%A3o-MDS-de-PD.htm>. Acedido a 14 de agosto
41. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; **2015**. p. 1591–601.
42. Keus S, Munneke M, Graziano M, Paltamaa J, Pelosin E, Domingos J, et al. European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease Developed with twenty European professional associations. **2014**
43. Evers LJW, Krijthe JH, Meinders MJ, Bloem BR, Heskes TM. Measuring Parkinson's disease over time: The real-world within-subject reliability of the MDS-UPDRS. *Movement Disorders*. **2019** Oct 1;34(10):1480–7.

44. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. MDS-UPDRS Official MDS. **2016**.
45. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. Vol. 132, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2019. p. 802–7.
46. Sevilha F, Molina M, Torres V. Recomendaciones de práctica clínica en la ENFERMEDAD DE PARKINSON. **2022**;
47. Tierney A, Luker J. Parkinson Disease. Am Fam Physician. **2020**;102.
48. Moreno C. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson. **2023**;
49. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. Vol. 311, JAMA. American Medical Association; **2014**. p. 1670–83.
50. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. Vol. 34, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc; **2019**. p. 180–98.
51. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Sinemet®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2024** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido a 17 de agosto
52. Whalen K, Finkel R, Panavelil T. Farmacologia Ilustrada. **2016**.
53. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Exon Publications; **2018**. 1–194 p.
54. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Madopar®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **1983**. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 17 de agosto
55. Ballalai Ferraz H. Agonistas Dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson. **2004**.
56. Katzung BG, Masters S, Trevor A. Basic & Clinical Pharmacology 12th ed. Mc Graw Hill Lange, editor. **2012**.
57. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Oprymeal®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2018** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 20 de agosto
58. Höllerhage M, Becktepe J, Classen J, Deuschl G, Ebersbach G, Hopfner F, et al. Pharmacotherapy of motor symptoms in early and mid-stage Parkinson's disease: guideline “Parkinson's disease” of the German Society of Neurology. Vol. 271, Journal of Neurology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; **2024**. p. 7071–101.
59. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Requip LP®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2014** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 20 de agosto
60. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Adartrel®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2006** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 25 de agosto
61. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Neupro®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2006** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 25 de agosto
62. Alotaibi S, Alfayez L, Alkhudhair M. Parkinson's Disease: Current Treatment Modalities and Emerging Therapies. Cureus. **2024** Dec 13;
63. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. Vol. 33, CNS Drugs. Springer International Publishing; **2019**. p. 905–18.
64. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infomed [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> Acedido a 25 de junho

65. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Vol. 33, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc.; **2018**. p. 1248–66.
66. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Apo-go Pen® : Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. **2020** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 29 de agosto
67. Cesar Silva b, Fernandes Pinto f, Silva Moraes g. Inibidores da monoamina oxidase (irmãos). in: abordagem farmacoterapêutica de fármacos do sistema nervoso central dentro das principais psicopatologias; **2025**. p. 8–15.
68. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Selegilina: Resumo das Características do Medicamento. 2022 Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 2 de setembro
69. DIÁRIO DA REPÚBLICA - Decreto-Lei n. o 242/2000 de 26 de Setembro. 2000.
70. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, Andrade LAF, Ferraz HB, et al. Guidelines for Parkinson's disease treatment: motor symptoms. Arq Neuropsiquiatr. **2022**;80(3):316–29.
71. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Azilect®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2005** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
72. Jost WH. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. Vol. 129, Journal of Neural Transmission. Springer; 2022. p. 723–36.
73. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Azilect®: Resumo das Características do Medicamento. **2024**. Acedido a 4 de setembro
74. Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. Vol. 36, CNS Drugs. Adis; **2022**. p. 261–82.
75. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Stalevo®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2003** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 4 de setembro
76. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: A randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol. **2016** Feb 1;15(2):154–65.
77. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Ongentys®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2016** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 4 de setembro
78. Church FC. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. Vol. 11, Biomolecules. MDPI; **2021**.
79. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson disease and movement disorders: Time for an old drug to learn new tricks? **2021**.
80. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Parkadina®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2025** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 12 de setembro
81. Rajan R, Saini A, Verma B, Choudhary N, Gupta A, Vishnu VY, et al. Anticholinergics May Carry Significant Cognitive and Gait Burden in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. **2020** Oct 1;7(7):803–9.
82. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Artane®: Resumo das Características do Medicamento; [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 16 de setembro
83. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Akineton®: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. **2024** Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml> Acedido a 16 de setembro

84. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; **2020**. p. 548–60.
85. Kobylecki C. Update on the diagnosis and management of Parkinson's disease. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. **2020** Jul 1;20(4):393–8.
86. Heim B, Djamshidian A. Neuropsychiatric disorders in Parkinson's disease. Vol. 18, Therapeutic Advances in Neurological Disorders. SAGE Publications Ltd; **2025**.
87. Olaya-Loor GE, Álvarez-Nebreda ML, Merello de Miguel A, Cruz Jentoft AJ. Serotonergic syndrome induced by multiple medications. Rev Esp Geriatr Gerontol. **2020** May 1;55(3):173–4.
88. Pérez-Torre P, López-Sendón JL, Mañanes Barral V, Pares I, Fanjul-Arbós S, Monreal E, et al. Concomitant treatment with safinamide and antidepressant drugs: Safety data from real clinical practice. Neurologia. **2024** May 1;39(4):340–4.
89. Jones C, Gilbert R. Medications To Be Avoided or Used With Caution in Parkinson's Disease. **2025**.
90. Fleisher J. Nonpharmacologic management of Parkinson disease - UpToDate.
91. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. Vol. 67, Neurology India. Wolters Kluwer Medknow Publications; **2019**. p. 968–78.
92. Viudez-Martínez A, Ramírez-López A, López-Nieto J, Climent-Grana E, Riera G. Antiparkinsonian Medication Reconciliation as a Strategy to Improve Safety by Preventing Medication Errors. Mov Disord Clin Pract. **2023** Jul 1;10(7):1090–8.
93. Henrichsmann M, Hempel G. Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease. Int J Clin Pharm. **2016** Feb 1;38(1):54–60.
94. Oonk NGM, Movig KLL, Van Der Palen J, Nibourg SAF, Koehorst-Ter Huurne K, Nijmeijer HW, et al. The Effect of a Structured Medication Review on Quality of Life in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. **2022**;12(4):1295–306.
95. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/afarmacia-comunitaria/>. Acedido a 14 de setembro
96. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM). **2018**.
97. Ilardo ML, Speciale A. The community pharmacist: Perceived barriers and patient-centered care communication. Vol. 17, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; **2020**.
98. Simonson W, Hauser RA, Hv A. Role of the Pharmacist in the Effective Management of Wearing-Off in Parkinson's Disease. Ann Pharmacother. **2007**;41.
99. Brou M, Feio J, Mesquita E, Ribeiro R, Brito M, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. **2005**;
100. Allemann SS, Van Mil JWF, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: The PCNE definition 2013. Int J Clin Pharm. **2014**;36(3):544–55.
101. Entidade Reguladora da Saúde. Consentimento Informado **2023** Disponível em: <https://www.ers.pt/pt/utentes/perguntas-frequentes/faq/consentimento-informado/>. Acedido a 16 de setembro
102. Ministério Público - Portugal. Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano [Internet]. **2001** Disponível em: www.ministeriopublico.pt
103. Amariles Muñoz Pedro, Martínez-Martínez Fernando, Machuca González Manuel, Araujo Santos J. Atención farmacéutica: conceptos, procesos y casos prácticos. : Ergon; **2008**. 210 p.
104. Ordem dos Farmacêuticos. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Orientações para a Revisão da Medicação. **2021**.
105. Rose O. Implementação da gestão de medicamentos como um novo serviço farmacêutico **2013** Disponível em: <https://www.dphg.de/artikel/implementierung-des-medikationsmanagements-als-neue-pharmazeutische-dienstleistung-0>. Acedido a 14 de setembro

106. Techa-angkoon P, Pitakpatapee Y, Saengphatrachai W, Srivanitchapoom P, Suansanae T. Impact of pharmacist-physician collaboration on patient outcomes in Parkinson's disease: a randomised controlled trial in tertiary care. *Int J Clin Pharm.* **2025** Jun 1;47(3):834–43.
107. PIM – Preparação Individualizada da Medicação Disponível em: <https://pimsolutions.pt/wp/> Acedido a 16 de setembro
108. Ferreira P. Reconciliação da medicação: um conceito aplicado ao hospital. **2013**;
109. Yoshimura Y, Matsumoto A, Momosaki R. Pharmacotherapy and the Role of Pharmacists in Rehabilitation Medicine. *Prog Rehabil Med.* **2022**;7(0):n/a.
110. Viudez-Martínez A, Ramírez-López A, López-Nieto J, Climent-Grana E, Riera G. Antiparkinsonian Medication Reconciliation as a Strategy to Improve Safety by Preventing Medication Errors. *Mov Disord Clin Pract.* **2023** Jul 1;10(7):1090–8.
111. BIAL. BIA 28-6156 - Novo tratamento **2025** Disponível em: <https://www.bial.com/investigacao/pipeline/bia-28-6156>. Acedido a 21 de setembro
112. Freitas C, Carvalho L. Farmacêutica portuguesa Bial lança medicamento mais cómodo para doentes com Parkinson - SIC Notícias. **2025** Disponível em: <https://sicnoticias.pt/saude-e-bem-estar/2025-04-03-video-farmaceutica-portuguesa-bial-lanca-medicamento-mais-comodo-para-doentes-com-parkinson-631e0cc4>. Acedido a 21 de setembro
113. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Kynmobi®: Resumo das Características do Medicamento. 2024. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Acedido a 20 de setembro
114. APDPk. Associação portuguesa de doentes de parkinson - Regulamento de estatutos. **2018**.
115. APDPk. Protocolos com as farmácias [Internet]. Disponível em: https://parkinson.pt/protocolos/?utm_source=chatgpt.com. Acedido a 25 de setembro

ANEXO I – AMERICAN PARKINSON DISEASE ASSOCIATION – FÁRMACOS A EVITAR NA DP

Quadro I.1 - Medicamentos que devem ser evitados ou usados com cautela em combinação com IMAO-B: cloridrato de selegilina, rasagilina (*Azilect*[®]) e safinamida (*Xadago*[®]) Adaptado de (89)

Medication Type	Medication Name	Trade Name [®] ™
Narcotics/Analgesics	Meperidine	Demerol
	Tramadol	Ultram
	Methadone	Dolophine
Antidepressants	St. John's Wort	Several brands
Muscle Relaxants	Cyclobenzaprine	Flexeril
Cough Suppressants	Dextromethorphan	Robitussin products, other brands—found as an ingredient in various cough and cold medications
Decongestants/Stimulants	Pseudoephedrine Phenylephrine Ephedrine	Sudafed products, other brands—found as an ingredient in various cold and allergy medications
Medications that inhibit monoamine oxidase non-selectively (inhibit both MAO-A and MAO-B)	Linezolid (antibiotic)	Zyvox
	Phenelzine	Nardil
	Tranlycypromine	Parnate
	Isocarboxazid	Marplan

Quadro I.2 - Medicamentos que devem ser evitados na doença de Parkinson. Adaptado de (89)

Medication Type	Medication Name	Trade Name [®] ™	Mechanism of Action
Typical Antipsychotics	Chlorpromazine	Thorazine, Largactil	Block dopamine receptors in the brain
	Fluphenazine	Prolixin, Permitil	
	Haloperidol	Haldol	
	Loxapine	Adasuve	
	Thioridazine		
	Thiothixene	Navane	
	Trifluoperazine	Stelazine	
	Pimozide	Orap	
	Perphenazine	Trilafon	
Atypical Antipsychotics ^a	Risperidone	Risperdal, Uzedy	Block dopamine receptors but dissociate from the receptor quicker than typical antipsychotics. They also tend to block serotonin receptors in addition to dopamine receptors. These medications are less prone to causing symptoms similar to Parkinson's disease (or parkinsonism) than typical antipsychotics
	Olanzapine	Zyprexa, Lybalvi	
	Ziprasidone	Geodon	
	Aripiprazole	Abilify	
	Lurasidone	Latuda	
	Paliperidone	Invega	
	lloperidone	Fanapt	
	Brexpiprazole	Rexulti	
	Cariprazine	Vraylar	
Asenapine	Saphris		
Antiemetics (used to treat nausea or vomiting)	Chlorpromazine	Thorazine, Largactil	Block dopamine receptors in the brain
	Droperidol	Inapsine	
	Metoclopramide	Reglan	
	Prochlorperazine	Compro	
	Promethazine	Phenergan	
Drugs to treat hyperkinetic movements such as chorea and tardive dyskinesia	Tetrabenazine	Xenazine	Decrease dopamine stores
	Deutetrabenazine	Austedo	
	Valbenazine	Ingrezza	
Antihypertensives	Methyldopa	Aldomet	Inhibits an enzyme which converts levodopa into dopamine in the brain
Anticonvulsants ^b	Valproic acid	Depakene, Depakote	Reduce neuronal activation
Antidepressants	Amoxapine	Asendin	Although classified as a tricyclic antidepressant, it can also block dopamine receptors
Other ^b	Lithium	Lithobid	Evidence suggests that it interferes with the synthesis, storage, release and reuptake of monoamine neurotransmitters

