

The logo for CCATES, featuring the letters 'C' and 'A' in a stylized teal font, followed by 'TES' in a white sans-serif font, all set against a dark blue rounded rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**NOTA TÉCNICA  
NT 08/2014**

**Benefícios das formulações de comprimido dispersível  
e comprimido de liberação controlada de  
levodopa + benserazida no tratamento da doença de Parkinson**

*Benefits of levodopa + benserazide dosage forms dispersible tablet  
and controlled-release capsule in the treatment of Parkinson disease*

*Beneficios del comprimido dispersible y cápsula de liberación controlada de  
levodopa + benserazida en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson*

**Belo Horizonte - MG  
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Lívia Lovato Pires de Lemos

CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior

CCATES/UFMG

*Epígrafe: avaliar os benefícios de disponibilizar aos usuários do Sistema Único de Saúde as formas farmacêuticas comprimido dispersível e cápsula de liberação prolongada de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg.*

*Objective: assess the benefits of providing the dispersible tablet and the controlled-release capsule dosage forms of levodopa 100 mg + benserazide 25 mg to users of the Unified Health System.*

*Objetivo: evaluar los beneficios fornecer a los usuarios del Sistema Único de Salud las formas de dosificación de comprimidos dispersables y cápsulas de liberación controlada de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg.*

### **Situação – problema**

A associação levodopa 100 mg + benserazida 25 mg é utilizada no tratamento da doença de Parkinson e consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de (RENAME) desde 2008 com a formulação de comprimidos de liberação imediata (BRASIL, 2008). Devido às características debilitantes da doença e à complexidade do tratamento, faz-se necessário avaliar os possíveis benefícios em se disponibilizar à população as formulações cápsula de liberação prolongada, prevista na RENAME de 2012 (BRASIL, 2012), e comprimido dispersível.

### **Metodologia de Busca da Literatura**

Para a condução dessa Nota Técnica buscou-se estudos científicos publicados e indexados na base de dados eletrônica PUBMED sobre a farmacoterapia, e a adesão ao tratamento e seus fatores associados. Adicionalmente, foram consultados a base de dados MICROMEDEX e o website da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

### **Introdução**

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva causada pela morte de neurônios cerebrais e consequente diminuição da produção de um neurotransmissor, a dopamina, e por fim alterações no controle motor dos pacientes acometidos (ABN, 2014; SUCHOWERSKY et al., 2006). É típica, mas não própria da DP, a presença de tremores; acinesia ou bradicinesia, i.e., lentidão e diminuição dos movimentos voluntários; enrijecimento dos músculos, principalmente no nível das articulações e instabilidade postural (dificuldades relacionadas ao equilíbrio, com quedas frequentes) (ABN, 2014). Podem estar presentes na DP sintomas não-motores, como disfunção do sono, disfunção sexual, hipotensão ortostática, incontinência urinária, constipação, ansiedade e depressão (ZESIEWICZ et al., 2010). Estima-se que no Brasil havia 160 mil pacientes com DP e que em 2030 esse número chegará a 340 mil (DORSEY et al., 2007).

## Diagnóstico

O *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* estabeleceu passos para o diagnóstico de DP. O primeiro consiste no diagnóstico de síndrome parkinsoniana, caracterizada por bradicinesia e pelo menos um dos seguintes: rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural. O segundo passo se relaciona a exclusão do diagnóstico de DP pela presença, por exemplo, de sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos. O terceiro passo se relaciona a critérios de suporte ao diagnóstico, como por exemplo, a percepção de progressão do quadro (LEE et al., 2009).

## Tratamento

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Parkinson do Ministério da Saúde, publicado como anexo à Portaria SAS/MS nº 228, de 10 de maio de 2010, o tratamento dos sintomas motores da DP deve ser iniciado tão logo o paciente seja diagnosticado e deve ser orientado segundo a presença ou não de prejuízo funcional e o tratamento corrente ao qual o paciente esteja submetido. Segundo o PCDT está previsto o uso de medicamentos de sete classes terapêuticas, a saber (BRASIL, 2010):

- Dopa e derivados
  - Levodopa
- Inibidor da levodopa carboxilase
  - Carbidopa
  - Benserazida
- Agonistas dopaminérgicos
  - Bromocriptina
  - Pramiprexol
- Antiglutamatérgicos
  - Amantadina
- Inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B)
  - Selegilina
- Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT)
  - Tolcapona
  - Entacapona
- Anticolinérgicos
  - Biperideno
  - Triexifenidil

## Levodopa + benserazida

A levodopa é uma substância precursora da dopamina e pode ser utilizada em todos os estágios da doença (BRASIL, 2010). Segundo Salat e Tolosa (2013), a levodopa foi aprovada para o uso na DP pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1970 e permanece sendo o agente “substituto” da dopamina mais efetivo e bem tolerado. Após a administração oral, a levodopa é descarboxilada nos tecidos extracerebrais em dopamina. Para evitar os efeitos da dopamina fora do tecido cerebral, tais como náusea, vômitos e hipotensão, a levodopa é utilizada em associação a agentes inibidores da levodopa carboxilase, como a benserazida. Além de reduzir a intensidade desses efeitos, a associação também leva à maior meia-vida e aumenta a disponibilidade de dopamina no cérebro (SALAT E TOLOSA, 2013).

Segundo o PCDT, a dose recomendada de levodopa + benserazida é de 200/50 mg/dia, dividida em *pele menos* duas administrações. As doses podem ser ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/dia de levodopa (BRASIL, 2010).

## Efetividade clínica em função da adesão

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera adesão ao tratamento em longo prazo como “o grau em que o comportamento de uma pessoa - tomar a medicação, seguir uma dieta, e/ou fazer mudanças no estilo de vida, coincide com as recomendações profissional da saúde” (WHO, 2003). Bainbridge e Ruscin (2009) afirmam que a adesão ao tratamento de pacientes idosos é especialmente problemática devido ao fato de esses pacientes muitas vezes apresentam várias doenças concomitantemente, e consequentemente fazem uso de polifarmácia. A não adesão nessa população está relacionada à piores resultados, prejuízo à qualidade de vida e aumento dos gastos com saúde (BAINBRIDGE E RUSCIN, 2009).

Ainda segundo os autores, especificamente na DP os efeitos da não adesão se relacionam ao estágio da doença. Em estágios iniciais a não adesão pode ter pouco efeito no controle motor, e seus efeitos em longo prazo são desconhecidos. Entretanto, em estágios avançados, ou seja, quando os sintomas motores levam a prejuízo funcional importante, o efeito de perder uma dose ou da readministração são evidentes na sintomatologia. Um paciente com baixa adesão pode dar a impressão ao médico que a doença não está adequadamente sob controle, levando ao aumento da dose ou inclusão de novo medicamento, o que pode levar a desestabilidade, quedas e até hospitalização. O uso incorreto de certos medicamentos, segundo os autores, pode levar a problemas comportamentais e psiquiátricos (BAINBRIDGE E RUSCIN, 2009).

O tratamento da DP é complexo – em muitos casos exige a utilização de múltiplas classes de medicamentos. Além disso, a doença é normalmente acompanhada de comorbidades, e cada uma requer uma

farmacoterapia específica que aumenta o número de medicamentos utilizados pelos pacientes. A polifarmácia e consequentemente os regimes de administração complexos afetam negativamente a adesão a farmacoterapia em pacientes com DP (BAINBRIDGE E RUSCIN, 2009).

Também estão envolvidos fatores próprios dos pacientes, como limitações físicas que impeçam a abertura de frascos, e a dificuldade de engolir, ou disfagia (BAINBRIDGE E RUSCIN, 2009). A disfagia em pacientes com DP pode afetar todas as fases da deglutição de sólidos e líquidos e ocorre em 30 a 80% da população. Sua relação com a idade ou o estágio da doença não foi elucidada, sendo que alguns autores consideram que esse fenômeno possa ocorrer em qualquer estágio da doença (PFEIFFER, 2011). A disfagia eleva o risco de aspiração, e consequentemente de pneumonia por aspiração (WOOD et al., 2010) e está relacionada à queda da qualidade de vida e alta morbidade (MILLER et al., 2006).

A administração de medicamentos sólidos por via oral em pacientes com disfagia apresenta-se como um problema. De acordo com Stegemann et al. (2012), há claras evidências de que os pacientes tomam decisões sobre adesão a terapia baseadas em experiência de problemas de deglutição de medicamentos, os quais muitas vezes não são relatados aos médicos. O impacto desta prática diária na terapia medicamentosa num ambiente doméstico não deve ser subestimado. Os pacientes e os cuidadores muitas vezes lançam mão de técnicas, muitas vezes sem embasamento teórico, para superar essa dificuldade, como abrir as cápsulas e esmagar comprimidos e mistura-los a alimentos ou bebidas, o que pode modificar o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos (STEGEMANN et al., 2012). Segundo o Cornish (2005) e Wrigth (2009), formulações orais líquidas são opções importantes para pacientes com disfagia para sólidos. No caso de pacientes com disfagia para líquidos pode ser necessária a administração de medicamentos por sonda de nutrição.

#### **Formulação de liberação controlada de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg**

Segundo Salat e Tolosa (2013), formulações de liberação controlada de leodopa + benserazida foram disponibilizadas comercialmente nos Estados Unidos da América em 1991. A liberação controlada dos fármacos resulta em absorção retardada e nível plasmático sustentado de levodopa, possibilitando a *redução no número de doses diárias* quando comparada a formulação de liberação imediata. Entretanto os autores ponderam para o fato de que a biodisponibilidade da formulação de liberação controlada é imprevisível, de forma que pode ser necessário aumento de aproximadamente 30% na dose (SALAT E TOLOSA, 2013). Segundo o fabricante o aumento deve ser maior, de 50%. Além disso, o tempo prolongado para o início do efeito pode levar a necessidade de utilização da formulação de liberação imediata, especialmente na primeira dose pela manhã. Ainda segundo o fabricante, a formulação em cápsula de liberação controlada é uma opção

terapêutica no caso de fenômeno *on-off* que não seja controlado por meio da utilização de doses menores de medicamento em intervalos de tempo menores (PROLOPA, 2013).

### Comprimido dispersível de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg

Segundo Tolosa et al., (1998), durante estudo de formulação líquida de levodopa para infusão duodenal pacientes relataram que a ingestão da solução quando o aparelho de infusão não estava disponível também resultava em resposta terapêutica. A partir dessa constatação foi desenvolvida formulação dispersível de levodopa + benserazida que se provou efetiva e conveniente para pacientes com problemas de deglutição (TOLOSA et al., 1998). De acordo com o fabricante, o início da ação terapêutica do medicamento dispersível é de 15 min após administração em jejum, tempo inferior à da formulação de comprimidos de liberação imediata (25 min) e de liberação controlada (60 min). Além disso, a variação interindividual nos parâmetros de absorção é menor com os comprimidos dispersíveis administrados em suspensão (PROLOPA, 2013).

### Custo da unidade farmacêutica

Segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) da ANVISA estão disponíveis apenas medicamentos referência de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg de liberação imediata, liberação controlada, e dispersível, todos produzidos pela Roche. Para o cálculo de preço por unidade farmacêutica foi utilizado o preço de fábrica com 0% de ICMS da tabela de 20/08/2014 da CMED (ANVISA, 2014). A cápsula de liberação controlada e o comprimido dispersível custam 50% a mais que o comprimido de liberação imediata (Quadro 1).

**Quadro 1.** Preço da unidade farmacêutica de levodopa 125 mg + benserazida 25 mg segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – 20/08/2014

Medicamento	Forma farmacêutica	Preço da unidade farmacêutica (R\$)
Prolopa® HBS	Cápsula liberação prolongada	1,09
Prolopa® comp. dispersível	Comprimido dispersível	1,09
Prolopa® BD	Comprimido liberação imediata	0,73

Segundo o fabricante, a dose diária de manutenção de levodopa normalmente varia de 300 a 600 mg. Essa dose deve ser dividida em no mínimo três tomadas diárias. A posologia do comprimido dispersível segue a mesma posologia do comprimido de liberação imediata. Entretanto, a dose de comprimidos de liberação controlada pode ser até 50% maior que a dose utilizada pelo paciente de comprimido de liberação imediata (PROLOPA, 2013).

## Discussão e conclusão

A doença de Parkinson está relacionada à alta morbidade e queda de qualidade de vida. Segundo o PCDT o tratamento medicamentoso da doença deve ser iniciado o mais cedo possível, sendo a levodopa o fármaco de primeira escolha na maioria dos casos. A adesão a farmacoterapia na DP é comprometida por vários fatores, dentre eles a complexidade do tratamento, que inclui várias classes terapêuticas, inclusive aquelas para o tratamento das comorbidades; e a dificuldade de deglutição (disfagia), que afeta a administração de medicamentos por via oral.

A utilização de formulação de liberação controlada de levodopa + benserazida é uma estratégia para diminuir o número de tomadas diárias de levodopa incentivando a adesão ao tratamento de forma adequada. Entretanto pode ser necessário a utilização de comprimido de liberação imediata especialmente na primeira tomada diária (pela manhã).

A disfagia pode acometer até 80% dos pacientes com DP e está relacionada a queda significativa da qualidade de vida. Em pacientes com disfagia para sólidos a utilização de comprimido dispersível apresenta-se como uma importante alternativa ao esmagamento de comprimidos, prática comum que pode alterar o perfil de eficácia e segurança do medicamento. Ao superar a dificuldade de administração do medicamento espera-se que a adesão ao tratamento seja maior.

A disponibilização de ambas as formulações aos usuários do SUS, em adição ao elenco que já conta com o comprimido de liberação imediata de levodopa 100 mg + benserazida 25 mg, pode representar um ganho terapêutico importante em função do aumento da efetividade clínica por meio da maior adesão a farmacoterapia. Considerando os preço das formulações, sugere-se que a formulação de liberação controlada seja utilizada como segunda linha de tratamento em pacientes nos quais a adesão está comprometida, e que a formulação dispersível seja reservada aos pacientes com disfagia comprovada a sólidos, uma vez que a disfagia para líquidos limita sua utilização.



## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Atualizada em 20/08/2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/> Acessado em: 05/09/2014

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NEUROLOGIA (ABN). O que é Doença de Parkinson? Disponível em: [http://www.cadastro.abneuro.org/site/conteudo.asp?id\\_secao=31&id\\_conteudo=34&ds\\_secao=Perguntas%20e%20Respostas](http://www.cadastro.abneuro.org/site/conteudo.asp?id_secao=31&id_conteudo=34&ds_secao=Perguntas%20e%20Respostas). Acessado em: 25/08/2014

BAINBRIDGE, J. L.; RUSCIN, M. Challenges of Treatment Adherence in Older Patients with Parkinson's Disease. *Drugs and Aging* v. 26, n. 2, p. 145-155. 2009

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename. 6ª Ed. Brasília, DF, 2008. 140 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 228 de 10 de maio de 2010. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mai 2010. Seção 1, p. 42-46

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename. 2012. Disponível em: [http://www.cosemsrs.org.br/imagens/portarias/por\\_y6l9.pdf](http://www.cosemsrs.org.br/imagens/portarias/por_y6l9.pdf). Acessada em: 08/09/2014

CORNISH, P. "Avoid the crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *Canadian Medical Association Journal* v. 172, n. 7, p. 871-872. 2005.

DORSEY, E., R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J., P., ET AL. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* v. 68, p. 384–386. 2007.

LEES, A., J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. *Lancet* v. 373, p. 2055–66. 2009.

MILLER, N.; NOBLE, E.; JONES, D. et al. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease. *Age and Ageing* v. 25, p. 614-618. 2006

PFEIFFER, R.F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* v. 17, p. 10-15. 2011.

PROLOPA. Responsável técnico Tatiana Tsiomis Díaz. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Bula de medicamento.

SALAT, D.; TOLOSA, E. Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease: Current Status and New Developments. *Journal of Parkinson's Disease* v. 3. p. 255-269. 2013

STEGEMANNA, S.; GOSCHB, M.; BREITKREUTZC, J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *International Journal of Pharmaceutics* v. 430, p. 197-2006. 2012.

SUCHOWERSKY, O.; REICH, S.; PERLMUTTER, J., et al. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* v. 66, p. 968-975. 2006. DOI 10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0

TOLOSA, E.; MARTI, M. J.; VALLDEORIOLA, F.; MOLINUEVO, J. L. History of levodopa agonists in Parkinson's and dopamine disease treatment. *Neurology* v. 50, suppl. 6, p. S2-S10. 1998.

ZESIEWICZ, T. A.; SULLIVAN K. L.; ARNULF I., et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931. DOI 10.1212/WNL.0b013e3181d55f24

WOOD, L. D.; NEUMILLER, J. J.; SETTER, S. M. et al. Clinical Review of Treatment Options for Select Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* v. 8, n. 4, p. 294-315. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Noncommunicable Diseases and Mental Health. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. 2003. Disponível em: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/). Acessado em: 09/09/204

WRIGHT, K. J. Administering medication to adult patients with dysphagia. *Nursing Standard* v. 23, n. 29, p. 61-68. 2009.