

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**

**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 *pelo 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. 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. 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/. 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.