

# Parecer Técnico-Científico

Pisa CR (cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson idiopática

# **Parecer Técnico-Científico**

***Pisa CR (cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson idiopática***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Pisa CR (cloridrato de pramipexol de liberação prolongada), conforme solicitação da Eurofarma, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – agosto de 2025

# Parecer Técnico-Científico

**TÍTULO:** Pisa CR (cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson idiopática.

**ÓRGÃO FINANCIADOR:** Eurofarma.

**AUTORES:** Vanessa Gomes<sup>1</sup>, Rafael Guilen<sup>2</sup>, Enzo Asano<sup>3</sup> e Laura Murta<sup>4</sup>

**REVISORES:** Thiago de Oliveira Monaco<sup>5</sup> e Ricardo Brioschi<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>2</sup> Biólogo, analista de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

<sup>3</sup> Engenheiro de produção, consultor de Health Economics na ORIGIN Health;

<sup>4</sup> Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health;

<sup>5</sup> Médico, Eurofarma, gerente médico de grupo, assuntos médicos afiliada Brasil;

<sup>6</sup> Médico, Eurofarma, Gerente médico pleno, assuntos médicos afiliada Brasil.

# Resumo executivo

## Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

**Contexto:** A Doença de Parkinson idiopática (DPI) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta a qualidade de vida dos pacientes e impõe elevado impacto social e econômico ao sistema de saúde. O tratamento da DPI visa o alívio dos sintomas motores e não motores, sendo realizado com múltiplos medicamentos administrados em diversas tomadas diárias. Atualmente, o Sistema Único de Saúde disponibiliza o pramipexol de liberação imediata (LI), cuja posologia exige três administrações diárias, contribuindo para a complexidade do regime terapêutico e dificultando a adesão ao tratamento. A baixa adesão terapêutica, frequentemente relacionada a esquemas complexos, está associada à piora dos sintomas, maior frequência de complicações motoras, aumento de hospitalizações e custos assistenciais, além de redução significativa na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, o pramipexol de liberação prolongada (LP) surge como uma alternativa relevante, permitindo a administração em dose única diária. A simplificação do esquema posológico com pramipexol LP pode contribuir para maior adesão ao tratamento, melhor controle clínico e menor impacto negativo sobre a vida dos pacientes. Diante disso, a incorporação do pramipexol LP no SUS representa uma estratégia promissora para otimizar o manejo da DPI, promover melhores desfechos clínicos e facilitar o cuidado contínuo em uma população que frequentemente apresenta múltiplas comorbidades e complexidade terapêutica.

**Título/pergunta:** Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com DPI quando comparado ao cloridrato de pramipexol LI?

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (X) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**População-alvo:** Pacientes adultos com DPI em fase inicial ou avançada.

**Tecnologia:** Pisa CR (cloridrato de pramipexol LP).

**Comparadores:** Cloridrato de pramipexol LI.

**Local de utilização da tecnologia:** Domicílio

**Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):** A agência do Reino Unido, desde 2017, orienta o uso do pramipexol, para controle dos sintomas motores, sem especificar a forma farmacêutica preferida. Já a agência da Escócia aprovou desde 2009 o uso do pramipexol LP ao longo de todo o curso da doença, inclusive em fases avançadas com flutuações motoras, tanto em monoterapia quanto em associação com levodopa.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Revisão sistemática foi conduzida até dezembro de 2024 nas bases The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados e selecionaram os estudos para inclusão na revisão.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** A revisão sistemática incluiu 13 estudos, sendo: três revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), seis ensaios clínicos randomizados (ECRs), dois estudos de extensão e duas análises post hoc. Esses estudos avaliaram a eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida do pramipexol LP comparado à formulação LI no tratamento da DPI, tanto em fases iniciais quanto avançadas. Os resultados apontaram eficácia equivalente entre pramipexol LP e LI, com destaque para a não inferioridade da formulação LP apontada em um ECR. A maioria dos estudos utilizou a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) II + III como desfecho primário, e seis ECRs demonstraram ausência de diferença significativa na redução dos escores entre as duas formulações ao longo de períodos de nove a 33 semanas. Essa equivalência também foi confirmada

por RSMA e estudos de extensão com seguimento de longo prazo. As avaliações por escalas subjetivas, como *Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I)* e *Patient Global Impression–Improvement (PGI-I)*, mostraram taxas de respondedores semelhantes entre as formulações. Resultados similares foram observados também nos desfechos de tempo “off” e tempo “on”, utilizados para avaliar o controle motor dos sintomas. A qualidade de vida foi avaliada em vários estudos sem diferença entre as formulações. O perfil de segurança foi semelhante entre as formulações, com incidência comparável de eventos adversos gerais e de sonolência diurna. Outros desfechos relevantes, como comportamentos compulsivos, distúrbios do sono e adesão ao tratamento, também foram avaliados e reforçaram a equivalência entre as formulações. Por fim, um estudo evidenciou que a transição de pramipexol LI para LP foi bem-sucedida, com a maioria dos pacientes mantendo o controle motor após a troca de formulação.

**Qualidade da evidência:**

ECRs

UPDRS II + III	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CGI-I	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
PGI-I	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo “on” e tempo “off”	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Adesão	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
QVRS	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

RSMA

UODRS II + III	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CGI-I	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
PGI-I	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo “on” e tempo “off”	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

RSMA em rede

UODRS II + III	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo “off”	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

**Síntese de informações econômicas:** Uma custo-minimização, comparando o Pisa CR (cloridrato de pramipexol LP) com o cloridrato de pramipexol LI, para o tratamento de DPI. Partindo da premissa que os comparadores avaliados apresentam a mesma eficácia, o custo de tratamento anual foi avaliado. Foram considerados dois cenários para a avaliação da custo-minimização, o primeiro considerou o custo do primeiro ano de tratamento, indução e manutenção, e o segundo considerou os demais anos de tratamento, apenas manutenção. O Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) em comparação ao cloridrato de pramipexol LI resultou em uma economia de custo de R\$ 280,06 e R\$ 224,92 para o ano de indução e manutenção do tratamento, respectivamente. Na análise de sensibilidade, o Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) manteve-se como uma opção de menor custo ou custo equivalente, com exceção da decorrência de um menor custo unitário da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI. Na análise de impacto orçamentário, foi apurado uma economia de R\$ 23,03 milhões e R\$ 45,75 milhões a depender da participação de mercado adotada. Em análise de sensibilidade, variando a dose média e o custo unitário da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI, o impacto orçamentário variou de uma economia de R\$ 801 milhões a um incremento de R\$ 427 milhões.

# Sumário

Parecer Técnico-Científico .....	3
Resumo executivo .....	4
Sumário .....	6
Lista de siglas e abreviações .....	9
Lista de tabelas .....	11
Lista de figuras.....	13
1. Contexto .....	14
1.1 Objetivo do parecer.....	14
1.2 Identificação da proposta .....	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia .....	17
2.1 Visão geral da doença.....	17
2.2 Epidemiologia .....	17
2.3 Fisiopatologia.....	18
2.4 Manifestações .....	21
2.5 Diagnóstico .....	23
2.6 Classificação da doença .....	25
2.7 Impacto da doença .....	26
2.8 Tratamento.....	29
2.9 Necessidades médicas não atendidas.....	34
3. Descrição da tecnologia proposta .....	36
3.1 Ficha Técnica .....	36
3.2 Mecanismo de ação.....	37
3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) .....	38
3.4 Posicionamento no mercado atual.....	38
3.5 Preço proposto de incorporação .....	39
4. Descrição das tecnologias alternativas .....	40
5. Evidências científicas .....	41
5.1 Questão do Estudo .....	41
5.1.1 Intervenção.....	41
5.1.2 População .....	41

5.1.3	Comparação.....	42
5.1.2	Desfechos .....	42
5.2	Estratégia de busca.....	43
5.2.1	Fontes de dados.....	43
5.2.2	Vocabulário controlado .....	43
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....	47
5.4	Seleção e extração.....	47
5.4.1	Avaliação do risco de viés .....	48
5.4.2	Qualidade da evidência.....	48
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	49
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados.....	51
5.5.2	Análise da qualidade da evidência .....	111
6.	Avaliação econômica .....	114
6.1	Introdução .....	114
6.2	Métodos .....	115
6.2.1	População-alvo .....	115
6.2.2	Intervenção.....	115
6.2.3	Comparadores .....	115
6.2.4	Perspectiva .....	115
6.2.5	Horizonte de tempo.....	115
6.2.6	Taxa de desconto.....	116
6.2.7	Desfechos .....	116
6.2.8	Dados de custos.....	116
6.3	Resultados .....	118
6.4	Análise de sensibilidade.....	118
6.4.1	Análise de sensibilidade determinística (Univariada).....	119
7.	Impacto orçamentário.....	122
7.1	População elegível .....	122
7.2	Custo de tratamento .....	122
7.3	Participação de mercado .....	123
7.4	Análise de impacto orçamentário.....	124
7.5	Análise sensibilidade.....	125
8.	Considerações finais .....	126
9.	Referências bibliográficas.....	129

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – PISA CR.....	137
ANEXO 2. PREÇO – PISA CR.....	138
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	139
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	140
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	151
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE.....	152
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE .....	157

## Lista de siglas e abreviações

<b>ADL</b>	Atividades da vida diária
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>ATS</b>	Avaliação de Tecnologias em Saúde
<b>CDA</b>	<i>Canada's Drug Agency</i>
<b>CGI-I</b>	<i>Clinical Global Impression–Improvement</i>
<b>CID</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CMED</b>	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
<b>CMH</b>	Teste de Cochran-Mantel-Haenszel
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>DC</b>	Duplo-cego
<b>DMP</b>	Diferença média ponderada
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DPI</b>	Doença de Parkinson idiopática
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>ECRs</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EMO</b>	<i>Early Morning Off</i>
<b>EP</b>	Erro padrão
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5D
<b>ESS</b>	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
<b>FAS</b>	Conjunto de análise completa
<b>GDS</b>	<i>General Geriatric Depression Scale</i>
<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Sante</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICMS</b>	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
<b>IQR</b>	Amplitude interquartil
<b>LI</b>	Liberação imediata
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LP</b>	Liberação prolongada
<b>mMIDI</b>	<i>modified Minnesota Impulsive Disorders Interview</i>

<b>NA</b>	Não se aplica
<b>NHQ</b>	<i>Nocturnal Hypokinesia Questionnaire</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NMA</b>	Meta-análise em rede Bayesiana
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PB</b>	Próprio bolso
<b>PBS</b>	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PDQ-39</b>	<i>39-item Parkinson Disease Questionnaire</i>
<b>PDQ-8</b>	<i>8-item Parkinson Disease Questionnaire</i>
<b>PDSS</b>	<i>Parkinson's disease Sleep Scale</i>
<b>PDSS-2</b>	<i>Parkinson's disease Sleep Scale 2<sup>nd</sup> version</i>
<b>PGI-I</b>	<i>Patient Global Impression–Improvement</i>
<b>PMVG</b>	Preço Máximo de Venda ao Governo
<b>PPS</b>	Conjunto por protocolo
<b>q.d.</b>	Uma vez ao dia
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>Q1</b>	Primeiro quartil
<b>Q3</b>	Terceiro quartil
<b>REM</b>	Movimento rápido dos olhos
<b>ROS</b>	Espécie reativa de oxigênio
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>RSMA</b>	Revisão sistemática com meta-análise
<b>SCOPA-S</b>	<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SUCRA</b>	Superfície sob a curva de classificação cumulativa
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SUSTAIN</b>	<i>Sustained and immediate-release pramipexole on the nocturnal Symptoms of patients with Advanced Parkinson's disease</i>
<b>t.i.d.</b>	Três vezes ao dia
<b>UPDRS</b>	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<b>VAS</b>	Escala visual analógica
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## Lista de tabelas

Tabela 1. Mecanismos patogênicos propostos para a DPI. ....	20
Tabela 2. Apresentação clínica da DPI. ....	22
Tabela 3. Critérios clínicos para o diagnóstico da DPI.....	23
Tabela 4. Subtipos da DPI.....	25
Tabela 5. Gasto anual com internações entre 2016 e 2020. ....	27
Tabela 6. Custos anuais médios associados à DPI.....	28
Tabela 7. Medicamentos disponíveis no SUS para a DPI. ....	31
Tabela 8. Tratamento medicamentoso para doença de Parkinson conforme a fase da doença. .....	32
Tabela 9. Ficha técnica de Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada). ....	36
Tabela 10. Preço proposto de incorporação: Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada). ....	39
Tabela 11. Questão estruturada no formato PICO. ....	41
Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	44
Tabela 13. Estratégias de busca. ....	46
Tabela 14. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. ....	48
Tabela 15. Estudos incluídos para análise.....	50
Tabela 16. Resumo dos artigos incluídos – Parte I.....	53
Tabela 17. Resumo dos artigos incluídos – Parte II.....	57
Tabela 18. Resumo dos artigos incluídos – Parte III.....	61
Tabela 19. Resultados de eficácia (sem e com dados de levodopa censurados) ao final de 18 semanas de tratamento. ....	66
Tabela 20. Eventos adversos relatados pelos pacientes ao longo de 18 semanas de tratamento. .....	68
Tabela 21. Resultados de segurança pelo <i>Epworth Sleepiness Scale</i> . ....	68
Tabela 22. Eventos adversos. ....	72
Tabela 23. Análises de eficácia em 18 semanas.....	74
Tabela 24. Análises de segurança em 18 semanas. ....	77
Tabela 25. Resultados de eficácia na semana 33 (FAS com dados de resgate com levodopa censurado).....	80
Tabela 26. Eventos adversos ocorridos ao longo de 33 semanas de tratamento. ....	81
Tabela 27. Resultados da <i>Epworth Sleepiness Scale</i> . ....	82

Tabela 28. EAs relatados em 12 semanas de tratamento.....	86
Tabela 29. Eventos adversos.....	90
Tabela 30. Pontuações do UPDRS e taxas de respondedores, a partir do <i>baseline</i> da extensão. .....	93
Tabela 31. Eventos adversos relatados na fase de extensão.....	94
Tabela 32. Esquemas de tratamentos nos estudos iniciais e durante cada extensão.....	96
Tabela 33. Resumo dos EAs.....	97
Tabela 34. Taxas de respondedores <sup>1</sup> ao final da extensão.....	99
Tabela 35. Pontuações no UPDRS II + III, do <i>baseline</i> (duplo-cego) ao final da fase de extensão (casos observados).....	102
Tabela 36. Resumo dos eventos adversos relatados.....	103
Tabela 37. Pontuações total e por domínio do PDSS.....	104
Tabela 38. Eventos adversos.....	105
Tabela 39. Resultados de sonolência diurna.....	106
Tabela 40. Resultados de eficácia, segurança e tolerabilidade da análises de subgrupos entre pramipexol LP e LI.....	109
Tabela 41. Classificação da qualidade das evidências.....	112
Tabela 42. Classificação da qualidade da evidência da RSMA em rede.....	113
Tabela 43. Características do estudo de avaliação econômica.....	114
Tabela 44. Posologia: Cloridrato de pramipexol.....	116
Tabela 45. Custo unitário: Cloridrato de pramipexol.....	117
Tabela 46. Custo-minimização.....	118
Tabela 47. Análise de sensibilidade: Variação de parâmetros.....	119
Tabela 48. População elegível: Demanda aferida.....	122
Tabela 49. População elegível: Projeção da população elegível.....	122
Tabela 50. Participação de mercado.....	123
Tabela 51. Impacto orçamentário: Análise de mercado.....	124
Tabela 52. Impacto orçamentário: Cenário arrojado.....	124
Tabela 53. Análise de sensibilidade: Impacto orçamentário.....	125

## Lista de figuras

Figura 1. Mecanismos moleculares que contribuem para a DPI.....	20
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	50
Figura 3. Scores UPDRS II + III.....	66
Figura 4. Alteração da UPDRS II + III e percentagem diária de “tempo <i>off</i> ” ao longo do estudo. .....	76
Figura 5. Mudança de 18 e 33 semanas em relação ao valor basal na pontuação UPDRS II + III e na percentagem diária de “tempo <i>off</i> ” .....	77
Figura 6. Alterações médias dos desfechos secundários de eficácia para o conjunto de análise completo. ....	85
Figura 7. Alteração da pontuação no UPDRS II + III. ....	88
Figura 8. Redução do “tempo <i>off</i> ” em pacientes com DPI avançada. ....	89
Figura 9. Alterações no “tempo <i>on</i> ” ao longo do estudo.....	90
Figura 10. Taxas de troca bem-sucedidas. ....	93
Figura 11. Resultados do UPDRS II + III a partir do <i>baseline</i> do estudo inicial (DC) e <i>endpoint</i> final da extensão. ....	98
Figura 12. Regimes de pramipexol durante as fases duplo cego e de extensão. ....	100
Figura 13. Resultados dos questionários de preferência e conveniência de tratamento.....	102
Figura 14. Diagrama de Tornado: Indução do tratamento (primeiro ano).....	120
Figura 15. Diagrama de Tornado: Manutenção do tratamento (anos subsequentes). ....	120
Figura 16. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> .....	141

# 1. Contexto

## 1.1 Objetivo do parecer

Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) está sendo proposto para a seguinte indicação:

### **Doença de Parkinson idiopática**

Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson idiopática (DPI).

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-minimização de Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) no tratamento de pacientes com DPI.

## 1.2 Identificação da proposta

- Incorporação
- Nova apresentação de medicamento já disponível

## 1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa de causa multifatorial e idiopática (DPI) que geralmente ocorre em pessoas mais velhas, porém adultos jovens também estão em risco de desenvolver a doença. (1,2) De acordo com a *World Health Organization* (WHO), globalmente as estimativas apontaram 8,5 milhões de casos de DPI em 2019, representando um aumento de 155,50% desde 1990. Estima-se que em 2030 a prevalência de DPI no Brasil seja de 340.000 pacientes. (3,4)

A DPI gera impacto negativo na vida dos pacientes, familiares e cuidadores. Os sintomas afetam tanto a capacidade motora dos pacientes, causando lentidão de movimento, tremor, movimento involuntário (discinesias), contrações musculares dolorosas (distonias), rigidez, dificuldade para falar e andar, e desequilíbrio, como também causa sintomas não motores, como comprometimento cognitivo, transtornos de saúde mental, demência, transtornos do

sono, dor ou distúrbios sensoriais. Os sintomas pioram com o tempo e levam a altas taxas de incapacidade e à necessidade de cuidados, o que acarreta significativa redução do bem-estar e qualidade de vida (QV) dos pacientes. (1)

A DPI não tem cura ou prevenção, as estratégias atuais para o manejo da doença visam melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. As estratégias são focadas na redução dos sintomas, com uso de medicamentos e reabilitação. (5,6) Medicamentos como Levodopa/carbidopa aumenta a quantidade de dopamina no cérebro e representam o tratamento padrão para a DPI, entretanto, outros medicamentos como os agonistas dopaminérgicos podem ser introduzidos à terapia. (1)

Atualmente, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença de Parkinson diferentes medicamentos para o manejo da doença. Dentre os medicamentos, está disponível pramipexol de liberação imediata (LI), um agonista dopaminérgico utilizado no tratamento sintomatológico da DPI. Pramipexol é utilizado tanto para a fase inicial, estável ou avançada da doença. No início pode ser usado como monoterapia, mas com a progressão da doença, há piora dos sintomas e surgimento de flutuações motoras (modificações na resposta ao dopaminérgico), o que leva à necessidade de aumento da dose do medicamento ou de associá-lo a outros medicamentos com mecanismos de ação diferentes, como levodopa. A depender da fase da doença e dos sintomas apresentados, é recomendado ao paciente o uso de múltiplos medicamentos, em média pacientes com DPI tomam 5,2 medicamentos em 3,8 doses ao dia. Além disso, pacientes com DPI, pela faixa etária, podem ser acometidos por outras comorbidades crônicas, o que implica no uso de outros medicamentos para o controle. Dessa forma, o paciente com DPI impreterivelmente fará uso de mais de um medicamento, resultando em diversas tomadas diárias de diferentes medicamentos. (6–9)

Especificamente em relação ao uso de pramipexol LI (padronizado pelo SUS), de acordo com o PCDT a posologia é fracionada em três doses diárias, ou seja, três tomadas diárias de um único medicamento. (6) Nota-se que as estratégias terapêuticas para a DPI disponíveis no SUS não facilitam a adesão ao tratamento, uma vez que são complexas, com múltiplas doses fracionadas e múltiplos medicamentos. De fato, regimes terapêuticos complexos diminuem a adesão do pacientes à terapia. A adesão ao tratamento é fundamental para o controle dos sintomas, por outro lado a não adesão pode resultar na progressão da doença, os sintomas sofridos pelos pacientes podem piorar, assim como as complicações motoras, o que indiretamente leva a

maiores taxas de hospitalização, maior necessidade visitas clínicas, maiores custos com assistência médica e pior QV. (5,9)

Diante disso, pramipexol de liberação prolongada (LP) se apresenta como uma alternativa valorosa para simplificar o tratamento da DPI. A LP permite a posologia de apenas uma tomada ao dia, fato que pode contribuir para melhorar a adesão ao tratamento e conseqüentemente o controle dos sintomas e melhora da QV dos pacientes. (9,10)

Neste sentido, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia e segurança para incorporação de Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) no âmbito do SUS para o tratamento de pacientes com DPI.

## 2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

### 2.1 Visão geral da doença

A DPI é uma doença crônica e neurodegenerativa de caráter progressivo caracterizada por sintomas motores e não motores. Corresponde ao segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum, sendo, atualmente, uma das principais causas de incapacidade em nível global. Acomete principalmente idosos, porém, também pode se manifestar em pacientes mais jovens. (4,8)

As manifestações da DPI envolvem quatro componentes principais: sintomas motores, alterações cognitivas, alterações comportamentais/neuropsiquiátricas e sintomas relacionados a falhas do sistema nervoso autônomo. Os sintomas motores incluem rigidez, bradicinesia, equilíbrio prejudicado, porém o tremor de repouso é o sintoma mais comum, presente em 70% dos pacientes com DPI. Os sintomas não motores acometem até 90% dos pacientes com DPI e podem preceder aos sintomas motores, incluem distúrbios do sono, dor, déficits cognitivos e depressão. (8,11)

A idade representa o principal fator de risco para o desenvolvimento da DPI, a idade média de início dos sintomas é em torno de 50 a 60 anos. O histórico familiar e exposição a agentes biológicos, como pesticidas, também são fatores de risco para a doença. Evidências sugerem outros fatores de risco, apesar de não haver consenso sobre eles, como uso de água de poço, consumo de leite, excesso de peso corporal, exposição a solventes de hidrocarbonetos, viver em áreas rurais, agricultura ou trabalho agrícola, viver em áreas urbanas ou áreas industrializadas com exposição a cobre, manganês e chumbo, alta ingestão alimentar de ferro, histórico de anemia e níveis mais altos de educação. Além disso, o sexo masculino é um fator de risco e um fator de pior prognóstico. (8,12)

### 2.2 Epidemiologia

De acordo com a WHO, globalmente as estimativas apontaram 8,5 milhões de casos de DPI em 2019, representando um aumento de 155,50% desde 1990. (1) Um estudo realizado com os dados do *Global Burden of Disease*, a taxa geral de prevalência padronizada por idade da DPI em 2019 foi de 106,28 casos por 100.000 habitantes. Os pacientes do sexo masculino apresentaram

taxa de prevalência geral padronizada por idade de 129,33 casos por 100.000 habitantes e do sexo feminino de 87,59 casos por 100.000 habitantes. (4) A tendência de aumento da prevalência global foi demonstrado em um estudo com dados dos países mais populosos do mundo, incluindo o Brasil, a estimativa é de uma prevalência de 8,7 milhões de pacientes com DPI em 2030. Para o Brasil, a previsão é de 340.000 pacientes com DPI em 2030. (3)

A incidência global de DPI também sofreu aumento significativo, sendo calculado em mais de um milhão de novos casos em 2019, representando aumento de 159,73% desde 1990. A taxa geral de incidência padronizada por idade foi de 13,43 novos casos por 100.000 habitantes. Os pacientes do sexo masculino apresentaram taxa de incidência geral padronizada por idade de 17,19 novos casos por 100.000 habitantes e do sexo feminino de 9,95 novos casos por 100.000 habitantes. (4)

Kim *et al.* (2024) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para calcular a incidência e prevalência da DPI nos países latinos, incluindo Brasil. A prevalência da DPI foi de 472 casos (intervalo de confiança [IC] 95%: 271 a 820) por 100.000 pessoas, sendo que entre os homens, as taxas de prevalência foram numericamente maiores do que entre as mulheres (646 *versus* 544 por 100.000 pessoas). A prevalência aumentou progressivamente com a idade, chegando a 2.079 casos (IC 95%: 1.195 a 3.594) por 100.000 indivíduos. A incidência foi relatada por número restrito de trabalhos, sendo estimada em 31 novos casos (IC 95%: 23 a 40) por 100.000 pessoas ao ano. (13)

No Brasil, pelo estudo Bambuí (2006), conduzido com indivíduos idosos ( $\geq 64$  anos de idade) da cidade de Bambuí (Minas Gerais), foram identificados 39 indivíduos com DPI, o que permitiu estimar prevalência de 3,3 (IC 95%: 2,2 a 4,4) por 100 habitantes. Destes, 17 eram homens e 22 eram mulheres, com taxas de prevalência estimadas em 3,8% (IC 95%: 2,6 a 5,0) e 3,0% (IC 95%: 1,9 a 4,0). A prevalência da DPI aumentou com o avanço da idade, de 0,8% entre aqueles com 64 a 69 anos, para 2,8% na faixa etária de 75 a 79 anos, e 14,3% dentre aqueles com idade superior a 85 anos. (14)

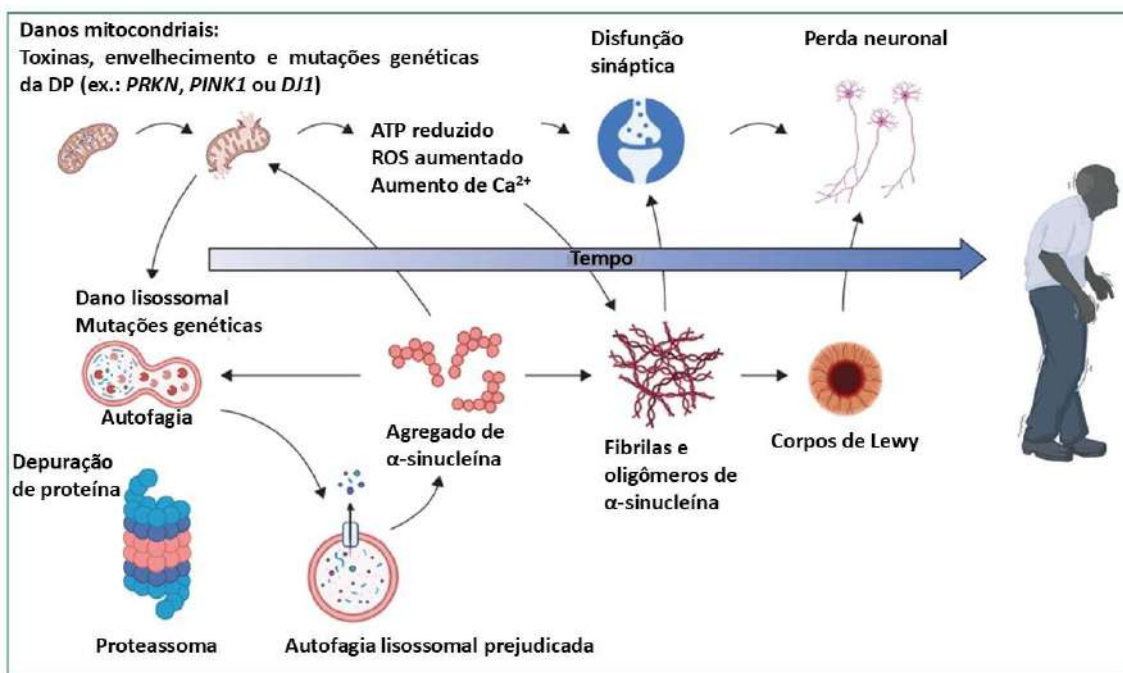
## 2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DPI é marcada pela morte de neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo, tendo a presença do corpo de Lewy, uma inclusão neuronal que consiste em grande parte de agregações de proteína  $\alpha$ -sinucleína, como principal característica da doença.

O modelo de Braak é o mais utilizado para explicar a progressão neuropatológica da DPI, que sugere o início da doença (estágios 1 e 2) ocorrendo na medula e no bulbo olfatório, e que está associada a sintomas que ocorrem antes do início do distúrbio do movimento, como o distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (no qual os indivíduos perdem a paralisia normal do sono de movimento rápido dos olhos e fisicamente representam seus sonhos enquanto dormem) e diminuição do olfato. Nos estágios 3 e 4, a DPI progride para a porção dorsal da substância negra (pars compacta) e outras estruturas do mesencéfalo e do prosencéfalo basal, o que causa os sintomas motores clássicos da doença, quando é tipicamente diagnosticada. No estágio avançado, a DPI progride para os córtices cerebrais, quando tem o início do comprometimento cognitivo e alucinações. (15)

As agregações de  $\alpha$ -sinucleína estão associadas à morte das células produtoras de dopamina, porém, outros sistemas neurotransmissores também são disfuncionais na DPI, incluindo os sistemas de serotonina, acetilcolina e norepinefrina, o que explica por que alguns sintomas são refratários a medicamentos à base de dopamina. (15) O mecanismo molecular inclui a interrupção da homeostase interorganelar, função mitocondrial e lisossomal prejudicada, metabolismo lipídico alterado, estresse do retículo endoplasmático e sinalização defeituosa entre o retículo endoplasmático e as mitocôndrias, resultando em uma cascata de eventos associados ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína, deposição de oligômeros e fibrilas e formação de corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que causam disfunção sináptica e neurodegeneração (Figura 1). (16)

**Figura 1. Mecanismos moleculares que contribuem para a DPI.**



Fonte: adaptado de Morris, 2024. (16) DPI: doença de Parkinson idiopática; ATP: adenosina trifosfato; ROS: espécies reativas de oxigênio.

A DPI é uma condição progressiva, cuja patogênese abrange tanto o início da doença quanto o desenvolvimento das características clínicas progressivamente piores, com o acometimento de múltiplas regiões cerebrais. A Tabela 1 apresenta as evidências atuais da patogênese DPI correlacionada aos achados em genética, neuropatologia e mecanismos celulares. (16)

**Tabela 1. Mecanismos patogênicos propostos para a DPI.**

	Patogênese proposta	Evidência genética
<b>Aumento da expressão do gene <i>SNCA</i></b>	O aumento da proteína $\alpha$ -sinucleína leva ao aumento da agregação e à morte e disfunção celular.	O aumento da dose de <i>SNCA</i> (duplicações ou triplicações) causa a DPI; variantes comuns do <i>SNCA</i> provavelmente levam ao aumento da expressão.
<b>Aumento da agregação de <math>\alpha</math>-sinucleína</b>	A formação de oligômeros e fibrilas leva à toxicidade celular.	Mutações codificadoras em <i>SNCA</i> levam ao aumento da agregação de $\alpha$ -sinucleína.
<b>Disfunção mitocondrial</b>	Atividade reduzida do complexo 1, homeostase anormal do cálcio,	Múltiplas mutações genéticas da DPI levam a alterações na função

	aumento de espécies reativas de oxigênio e redução da produção de ATP mitocondrial.	mitocondrial, incluindo <i>PRKN</i> , <i>PINK1</i> e <i>LRRK2</i> .
<b>Tráfego endossomal-lisossomal alterado</b>	A ativação de <i>LRRK2</i> e <i>VPS35</i> leva à fosforilação das proteínas Rab, o que leva à diminuição da função lisossomal e à alteração da resposta aos danos da membrana.	Variantes patogênicas raras em <i>LRRK2</i> (por exemplo, <i>Gly2019Ser</i> ) e <i>VPS35</i> levam ao aumento da fosforilação de Rab.
<b>Disfunção lisossomal</b>	A degradação prejudicada da $\alpha$ -sinucleína leva ao aumento da $\alpha$ -sinucleína celular.	Mutações do <i>GBA1</i> estão associadas à DPI, e variantes raras em outros genes podem ser relevantes.
<b>Ativação imunológica e neuroinflamação</b>	Vários fatores (agregados de $\alpha$ -sinucleína, antígenos mitocondriais e endotoxinas bacterianas intestinais) promovem respostas imunes inatas e adaptativas, culminando em aumento da neuroinflamação e toxicidade neuronal.	Associação entre variantes HLA e DPI; <i>LRRK2</i> , <i>PRKN</i> e <i>PINK1</i> estão envolvidos na via inflamatória.
<b>Proliferação de célula para célula</b>	Formas tóxicas de $\alpha$ -sinucleína se espalham entre células anatomicamente contíguas, ou por um alcance maior, e podem estar contidas em vesículas extracelulares.	---

Fonte: adaptado de Morris, 2024. (16) DPI: doença de Parkinson idiopática.; ATP: adenosina trifosfato.

## 2.4 Manifestações

Os sintomas da DPI são divididos em sintomas motores, como movimentos e tarefas físicas, e sintomas não motores, estes afetam diferentes sistemas, como gastrointestinal e geniturinário, além disso, se manifestam de forma heterogênea (Tabela 2). Conforme mencionado, o desenvolvimento gradual de sintomas não motores pode ocorrer por anos antes do início dos sintomas motores e incluem distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos, perda do olfato, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, sonolência diurna excessiva e depressão. (15,16) Estima-se que 30% a 50% dos pacientes com DPI sofrem de transtorno comportamental do sono de movimento rápido dos olhos. (17)

**Tabela 2. Apresentação clínica da DPI.**

Sintoma ou sinal	Definição ou elementos chave
<b>Motor</b>	
<b>Bradicinesia</b>	Lentidão e movimentos progressivamente menores (hipocinesia) conforme o indivíduo repete uma tarefa (por exemplo, bater o dedo indicador e o polegar, abrir e fechar o punho) várias vezes seguidas.
<b>Rigidez</b>	Resistência involuntária e independente da velocidade ao movimento passivo de uma articulação (por exemplo, cotovelo, punho) por um examinador, com ou sem fenômeno de roda dentada.
<b>Tremor de repouso</b>	Um tremor de 4 a 6 Hz em um membro em repouso total, que desaparece temporariamente quando o membro é mantido estendido e depois retorna (tremor reemergente) e não está presente durante o movimento.
<b>Instabilidade postural</b>	Comprometimento do equilíbrio que afeta a capacidade de uma pessoa de mudar ou manter posturas como caminhar ou ficar em pé; geralmente é uma característica tardia da doença.
<b>Não-motor</b>	
<b>Perda olfativa</b>	Diminuição ou ausência do olfato (hiposmia).
<b>Disfunção do sono</b>	Sintomas de distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos, sonolência diurna, insônia de manutenção do sono.
<b>Disfunção autonômica</b>	Constipação, esvaziamento gástrico retardado, urgência e frequência urinária, disfunção erétil, hipotensão ortostática, variabilidade da pressão arterial.
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Depressão, ansiedade, apatia, psicose.
<b>Comprometimento cognitivo</b>	Comprometimento cognitivo leve ou demência, geralmente afetando inicialmente a atenção, as funções executivas e visuoespaciais.
<b>Outros</b>	Fadiga, hipofonia (suavização da voz), sialorréia, dificuldade para engolir.

Fonte: adaptado de Armstrong, 2020. (15) DPI: doença de Parkinson idiopática.

O curso clínico da DPI é muito variável e desigual entre os pacientes, sendo que na grande maioria as mudanças não ocorrem de maneira rápida. Por isso, o prognóstico deste pacientes depende de múltiplas variáveis, como a idade no início dos sintomas, gravidade dos sintomas motores e não motores, além da resposta terapêutica. (6) De modo geral, a DPI está associada a redução da expectativa de vida, com tempo médio estimado de 15 anos após o diagnóstico. (18–21) Estratificando a expectativa de vida pelos subtipos da DPI (vide 2.5 Classificação da doença), a sobrevida média (desvio padrão [DP]) após o diagnóstico é de 8,1 (5,4) anos para os

pacientes do subtipo maligno difuso, 13,2 (6,7) anos para o intermediário e 20,2 (7,8) anos para a forma predominantemente motora leve. (15)

## 2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da DPI permanece sendo eminentemente clínico, visto que não se dispõe de um exame ou teste diagnóstico específico para a doença. No relatório de recomendação preliminar do PCDT da DPI, atualizado em 2024, recomenda-se considerar os critérios prodrômicos propostos por especialista da *Movement Disorder Society* (2019), que incluem critérios de suporte, de exclusão, e sinais de alerta (*red flags*), para o diagnóstico da DPI (Tabela 3). (6)

**Tabela 3. Critérios clínicos para o diagnóstico da DPI.**

<b>Critérios</b>	<b>Descrição</b>
<b>Suporte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Resposta dramática à terapia dopaminérgica;</li><li>▪ Presença de discinesias induzidas pela levodopa;</li><li>▪ Tremor de repouso em membros;</li><li>▪ Presença de perda olfatória ou denervação simpática cardíaca por cintilografia.</li></ul>
<b>Exclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anormalidade cerebelar inequívoca;</li><li>▪ Paralisia supranuclear no olhar vertical para baixo ou lentificação das sácades verticais para baixo;</li><li>▪ Diagnóstico de provável demência frontotemporal, variante comportamental ou afasia primária progressiva, de acordo com os critérios atuais<sup>24</sup>, dentro dos primeiros 5 anos da síndrome parkinsoniana;</li><li>▪ Sintomas parkinsonianos restritos aos membros inferiores por mais de 3 anos;</li><li>▪ Tratamento com medicamentos bloqueadores dopaminérgicos ou agentes depletos de dopamina em doses e por tempo suficiente para causar parkinsonismo induzido por medicamento;</li><li>▪ Ausência de resposta observável a altas doses de levodopa em pacientes com sintomas parkinsonianos pelo menos moderado;</li><li>▪ Perda sensorial cortical inequívoca (ou seja, grafestesia, estereognosia com modalidades sensoriais primárias intactas), apraxia ideomotora de membro ou afasia;</li><li>▪ Neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico;</li><li>▪ Documentação de uma condição alternativa conhecida por produzir parkinsonismo e plausivelmente ligada aos sintomas do paciente ou avaliação de especialista sugerindo que uma síndrome alternativa é mais provável do que a DPI.</li></ul>

**Sinais de alerta (*red flags*)**

- Rápida progressão do comprometimento da marcha exigindo uso regular de cadeira de rodas dentro de cinco anos após o início dos sintomas;
- Ausência completa de progressão dos sintomas ou sinais motores ao longo de cinco ou mais anos, a menos que a estabilidade esteja relacionada ao tratamento;
- Disfunção bulbar precoce: disфония grave ou disartria (fala ininteligível na maioria das vezes) ou disfagia grave (necessita de alimentos moles, uso de sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia) nos primeiros cinco anos;
- Disfunção respiratória inspiratória: estridor inspiratório diurno ou noturno ou suspiros inspiratórios frequentes;
- Insuficiência autonômica grave nos primeiros cinco anos de doença, que pode incluir hipotensão ortostática (i.e., diminuição ortostática da pressão arterial dentro de três minutos em pé por pelo menos 30 mmHg sistólica ou 15 mmHg diastólica, na ausência de desidratação, uso de medicamentos ou outras doenças que possam explicar de forma plausível a disfunção autonômica) ou retenção urinária grave ou incontinência urinária nos primeiros cinco anos de doença (excluindo incontinência de esforço de longa duração ou pequena quantidade em mulheres), que não é simplesmente incontinência funcional. Nos homens, a retenção urinária não deve ser atribuída à doença da próstata e deve estar associada à disfunção erétil;
- Quedas recorrentes (mais de um por ano) devido ao equilíbrio prejudicado dentro de três anos do início;
- Anterocolo desproporcional (distônico) ou contraturas de mãos ou pés nos primeiros 10 anos;
- Ausência de qualquer uma das características não motoras comuns da doença, apesar de cinco anos de duração da doença. Estes incluem disfunção do sono (insônia de manutenção do sono, sonolência diurna excessiva, sintomas de distúrbio comportamental do sono REM), disfunção autonômica (constipação, urgência urinária diurna, hipotensão ortostática), hiposmia ou disfunção psiquiátrica (depressão, ansiedade ou alucinações);
- Sinais do trato piramidal inexplicáveis, definidos como fraqueza piramidal ou hiperreflexia patológica clara (excluindo assimetria reflexa leve e resposta plantar extensora isolada);
- Parkinsonismo simétrico bilateral.

Fonte: adaptado de PCDT, 2024. (6) DPI: doença de Parkinson idiopática; REM: movimento rápido dos olhos.

O diagnóstico de DPI depende também da presença de parkinsonismo, ou seja, pela presença de bradicinesia em combinação com tremor de repouso ou rigidez, e os demais critérios a seguir, conforme diagnóstico: (6)

Para o diagnóstico estabelecido de DPI:

1. Ausência de critérios de exclusão; E
2. Presença de pelo menos 2 critérios de suporte; E
3. Ausência de sinais de alerta (*red flags*).

Para o diagnóstico de DPI provável:

1. Ausência de critérios de exclusão E
2. Presença de sinais de alerta contrabalanceado pela presença de critérios de suporte:
  - Se há um sinal de alerta, deve haver pelo menos um critério de suporte;
  - Se há dois sinais de alerta, dois critérios de suporte são necessários.

Observação: Não mais que dois sinais de alerta são permitidos nesta categoria. (6)

## 2.6 Classificação da doença

A DPI pode ser classificada em subtipos heterogêneos, que têm implicações para o diagnóstico, prognóstico e resposta esperada ao tratamento. Inicialmente, o sistema de classificação da DPI se baseou em características motoras, mas categorizações recentes usam abordagens de agrupamento orientadas por dados, que sugerem a subtipificação definida pelas características motoras e não motoras (Tabela 4). (15)

**Tabela 4. Subtipos da DPI.**

Subtipo e frequência estimada	Apresentação da doença	Resposta dos sintomas motores ao medicamento dopaminérgico	Progressão da doença
<b>Predominância motora leve</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Início precoce</li><li>• Sintomas motores leves</li></ul>	Boa	Lenta
<b>Intermediário</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Idade intermediária no início</li><li>• Sintomas motores moderados</li><li>• Sintomas não motores moderados</li></ul>	Moderado a boa	Moderada
<b>Maligno difuso</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Idade variável no início</li><li>• Distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos</li><li>• Comprometimento cognitivo leve</li><li>• Hipotensão ortostática</li></ul>	Resistente	Rápida

- Sintomas motores graves
- Problemas iniciais de marcha

Fonte: adaptado de Armstrong, 2020. (15) DPI: doença de Parkinson idiopática.

A classificação de pacientes com DPI não é rotineiramente empregada na prática clínica, mas deve ser reconhecido, e pode ser útil para aconselhar os pacientes sobre variabilidade nos sintomas, responsividade à terapia e progressão da doença. (15)

## 2.7 Impacto da doença

A DPI é uma doença crônica, sendo a segunda desordem neurodegenerativa mais frequente. Se caracteriza por manifestações motoras e não motoras em diferentes sistemas do organismo. A incapacidade causada pela doença gera impacto negativo na QV dos pacientes, além de gerar despesas a sociedade e aos sistemas de saúde, incluindo o aumento no uso de recursos com medicamentos, reabilitação e assistência. (4,15) Em especial o declínio da QV leva ao estigma da doença coma a piora da cognição, maior comprometimento da mobilidade, até a incapacidade de realizar as atividades diárias. (22,23)

Ansiedade, depressão, apatia e fadiga são sintomas não motores típicos neuropsiquiátricos da DPI que afetam a QV dos pacientes, acometem em torno de 77% dos pacientes com DPI. (24) Dados apontam que a taxa média da prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes com DPI é de 31%, sintomas depressivos de 22,9%, apatia de 40% e fadiga de 50%. (25–28)

Em revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021, Zhao *et al.*, identificaram 20 estudos realizados entre 1995 e 2020 que apresentaram dados de QV na DPI, envolvendo 2.707 pacientes que foram comparados com 150.661 indivíduos saudáveis (controle). A QV avaliada pelo *World Health Organization Quality of Life Questionnaire* foi significativamente pior no domínio “físico” para os pacientes com DPI, com grande tamanho de efeito (diferença média padronizada: -0,866; p-valor < 0,001) e nos domínios “psicológico” (diferença média padronizada: -0,405; p-valor = 0,003), “ambiental” (diferença média padronizada: -0,470; p-valor < 0,001) e “social” (diferença média padronizada: -0,315; p-valor = 0,028), em comparação com os indivíduos saudáveis. (29)

Adicionalmente, a condição clínica de um paciente com DPI impacta diretamente na vida dos cuidadores, que despendem muitas horas de seu tempo diário para auxiliar pacientes com DPI. Esse cuidado gera muito estresse, em decorrência de pressões físicas, emocionais e financeiras que podem sofrer. No estágio avançado da DPI os pacientes se tornam altamente dependentes de seus cuidadores, o que aumenta a dependência física e a redução da capacidade de realizar atividades cotidianas, que pode gerar maior sobrecarga para o cuidador. Além disso, os cuidadores sofrem com tristeza, perda, angústia, culpa, sentem-se impotentes e frustrados, e relatam tristeza ao ver o estado deteriorado de seu ente querido. (30)

O número de pacientes com DPI tem aumentado gradativamente, em paralelo com o envelhecimento populacional, o que reflete na demanda por serviços de saúde e medicamentos de uso contínuo, gerando maiores custos assistenciais para o SUS, bem como maior probabilidade de internação. Com base em dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) referente ao período entre 2008 e 2020, foram identificadas 11.369 pessoas que foram hospitalizadas com DPI no Brasil, com média de 875 (desvio padrão [DP]: 66) internações por ano. A idade dos brasileiros com DPI hospitalizados no período referido esteve, predominantemente, na faixa de 60 a 79 anos (54,24%), porém um número significativo de pacientes menores de 60 anos hospitalizados (47%). A mortalidade por DPI neste período totalizou 43.334 óbitos. (31)

Em relação aos gastos com internações por brasileiros com DPI, entre 2016 e 2020, um estudo realizado também com dados do DATASUS, apontou que esse tipo de despesa foi equivalente a mais de 19 milhões BRL, com gasto médio anual de 3,8 milhões BRL (Tabela 5). O número médio de dias de internação, estratificado pela idade dos pacientes, aumenta de forma proporcional ao aumento da idade, sendo que para os indivíduos com mais de 80 anos, o tempo médio de internação foi de 18 dias, enquanto para indivíduos entre 40 e 49 anos, a média foi de 7,4 dias. (32)

**Tabela 5. Gasto anual com internações entre 2016 e 2020.**

Ano	Total de internações	Valor total (BRL)
2016	1.154	3.763.513,77
2017	939	3.634.116,21

<b>2018</b>	921	4.260.333,01
<b>2019</b>	947	4.514.491,90
<b>2020</b>	676	2.966.215,63
<b>Total</b>	4.637	19.138.670,52

Fonte: adaptado de Santos, 2022. (32)

Para estimar os custos relacionados ao manejo da DPI, por brasileiros atendidos no SUS, Bovolenta *et al.* (2023) conduziram um estudo observacional, transversal e retrospectivo, referente a 2019 e 2022, e envolvendo 1.055 pacientes com diagnóstico confirmado de DPI. (33) Os custos médios anuais estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6. Custos anuais médios associados à DPI.**

<b>Custos anuais (USD)</b>	<b>Média</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Custo médico direto</b>	1.226,17	1.176,33 a 1.278,12	0,00	4.644,48
<b>Custo dos medicamentos no SUS</b>	529,26	477,36 a 586,81	0,00	3.731,49
<b>Custo direto dos medicamentos</b>	672,95	599,64 a 755,23	0,00	4.199,81
<b>Custo com consultas no SUS</b>	6,71	6,46 a 9,97	0,00	46,34
<b>Custo direto com consultas</b>	17,25	14,24 a 20,90	0,00	1.235,76
<b>Custo não-médico direto</b>	1.311,56	1.190,23 a 1.445,28	0,00	22.520,18
<b>Custo das terapias no SUS</b>	25,06	29,95 a 30	0,00	562,67
<b>Custo do PB com terapias</b>	183,27	149,62 a 224,48	0,00	5.560,92
<b>Custo do PB com cuidador</b>	363,37	293,69 a 449,59	0,00	16.219,35
<b>Custo do PB com transporte para consultas médicas e/ou terapias<sup>a</sup></b>	62,33	55,37 a 70,17	0,00	1.297,55
<b>Custo do PB com alimentação em dias de consultas médicas e/ou terapias<sup>a</sup></b>	269,13	228,25 a 317,33	0,00	18.922,57
<b>Custo do PB com modificações/adaptações da casa<sup>a</sup></b>	199,13	31,79 a 46,50	0,00	21.239,62

<b>Custo do PB com recursos para se movimentar<sup>a</sup></b>	48,17	40,34 a 57,51	0,00	2.896,31
<b>Custo adicional do PB<sup>a</sup></b>	161,10	136,35 a 190,36	0,00	9.654,37
<b>Custo indireto</b>				
<b>Custos dos benefícios governamentais</b>	1.482,74	1.224,57 a 1.795,34	0,00	13.902,30
<b>Custo direto (médico + não médico)</b>	2.537,74	2.416,96 a 2.664,56	7,72	26.441,44
<b>Custo com medicamentos (SUS + despesas do PB)</b>	1.202,21	1.149,72 a 1.257,10	0,00	4.636,76
<b>Custo com terapias (SUS + despesas do PB)</b>	208,33	173,62 a 249,99	0,00	5.604,20
<b>Despesas do PB<sup>b</sup></b>	1.976,70	1.183,12 a 2.128,05	0,00	24.497,78
<b>Custo total (direto + indireto)</b>	4.020,48	3.814,52 a 4.237,56	7,72	36.868,17

Fonte: adaptado de Bovolenta, 2023. (33) <sup>a</sup>Os custos não reportados pelos pacientes foram considerados iguais a zero. <sup>b</sup>Medicamentos + consultas + terapias + cuidados + modificações/adaptações na casa + recursos para locomoção + transporte + alimentação + despesas adicionais com itens. zero. IC: intervalo de confiança; SUS: Sistema Único de Saúde; PB: próprio bolso.

As despesas do próprio bolso (médicas diretas e não médicas) representaram 49% dos custos totais. Em relação à faixa etária, pacientes com até 50 anos (n = 98) tiveram média de 7,7 anos de duração da doença (DP: 7,0 a 8,5) e custo total de 4.137,97 USD, enquanto aqueles com mais de 61 anos (n = 701) tiveram 12,2 anos de duração da doença e um custo total anual médio de 3.684,52 USD. (33)

## 2.8 Tratamento

A DPI corresponde a uma patologia sem cura e sem tratamento preventivo, o que torna como um dos objetivos do manejo desta doença a redução ou interrupção da sua progressão. (5,6)

### PCDT da DPI, 2017

O tratamento da DP deve ser individualizado, considerando-se o estágio da doença, a presença e intensidade dos sintomas motores e não motores, a idade do paciente, as comorbidades

associadas e a tolerabilidade aos fármacos. Na fase inicial da doença, em pacientes com sintomas leves e sem prejuízo funcional significativo, recomenda-se o uso dos inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B), rasagilina 1 mg/dia ou selegilina 5 mg/dia. A amantadina 100 mg a 400 mg/dia também é recomendada. Em pacientes jovens com tremor predominante e sem comprometimento cognitivo, são recomendados os anticolinérgicos biperideno ou triexifenidil. (34)

Nos casos em que há prejuízo funcional, mesmo em fase inicial, deve-se considerar o início da terapia dopaminérgica. A levodopa, associada a carbidopa ou benserazida, é recomendada para o controle dos sintomas motores, especialmente a bradicinesia e a rigidez. A dose inicial recomendada é de 200mg/50 mg por dia, dividida em duas ou mais tomadas, podendo ser ajustada conforme a resposta clínica até um máximo de 2.000 mg/dia. Para pacientes mais jovens, ou com maior risco de desenvolver complicações motoras, recomenda-se o uso do agonista dopaminérgico pramipexol LI como primeira escolha, iniciado com 0,125 mg, três vezes ao dia, com aumento progressivo até doses de 2 mg/dia a 4,5 mg/dia, divididas em três administrações. (34)

Na fase avançada da doença, em que há flutuações motoras, discinesias ou resposta variável à levodopa, geralmente é necessária a combinação de múltiplos fármacos. A levodopa permanece recomendada como base terapêutica associada com entacapona (200 mg, quatro a 10 vezes ao dia), pramipexol (três vezes ao dia) ou rasagilina (1 mg/dia). A amantadina também é recomendada na redução das discinesias. (34)

#### PCDT da DPI, 2024 (relatório preliminar)

O tratamento medicamentoso deve ser iniciado a partir do diagnóstico da DPI, devendo-se considerar a cronicidade da doença e a necessidade de tratamento longo, avaliando a oportunidade do aumento de doses e da associação de medicamentos. Além disso, a escolha da estratégia terapêutica mais adequada depende do estágio da doença, da sintomatologia presente, da idade do paciente, da eficácia e dos potenciais eventos adversos, da comodidade posológica, suas disponibilidades, seus custos, bem como da escolha do paciente após os devidos esclarecimentos. (6)

Os esquemas terapêuticos disponíveis no SUS, de acordo com a fase da doença, estão descritos na Tabela 7. (6)

**Tabela 7. Medicamentos disponíveis no SUS para a DPI.**

<b>Medicamento</b>	<b>Fase inicial</b>	<b>Fase avançada</b>	<b>Condições especiais</b>	<b>Posologia</b>
<b>Levodopa + benserazida</b>	X	X	NA	Recomendada 200/50 mg por dia, respectivamente, dividida em pelo menos duas administrações, sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz é de 600-750 mg/dia de levodopa, podendo ser aumentada até o máximo 2.000 mg/dia.
<b>Levodopa + carbidopa</b>	X	X	NA	A dose inicial de 250/25 mg por dia, respectivamente, dividida em pelo menos duas administrações, com dose máxima de levodopa de 2.000 mg/dia.
<b>Pramipexol</b>	X	X	NA	Inicial: 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5-7 dias. Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia (aumento sucessivo para 0,75mg; 1,5mg; 2,25mg; 3,0mg; e 4,5 mg/dia);  Manutenção: a dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia.
<b>Rasagilina</b>	X	X	NA	1 mg ao dia.
<b>Amantadina</b>	X	X	NA	Dose comum de 100 mg, 12/12 horas, quando usado isoladamente. Em indivíduos portadores de outras doenças sérias associadas, ou em pacientes que estejam recebendo outros medicamentos anti-parkinsonianos, a dose inicial deve ser de 100 mg/dia e pode ser aumentada para 200 mg/dia (100 mg de 12/12 horas). Alguns pacientes que não respondem à dose de 200 mg/dia podem se beneficiar de um aumento até 400 mg/dia em doses divididas (200 mg de 12/12 horas). A dose não deve ser suspensa abruptamente (a retirada deve ser gradual, em 1-2 semanas).
<b>Entacopona</b>		X	NA	Administra-se um comprimido de 200 mg com cada dose de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase, com dose máxima de 200 mg 10 vezes por dia (2 g).
<b>Triexifenidil</b>	X	X	NA	A dose inicial de 0,5 mg a 1 mg, 2 vezes/dia, com incrementos a cada 3-5 dias até atingir 2 mg, três vezes/dia. A dose máxima diária é de 15 mg/dia,

				mas a maioria dos pacientes se beneficia com esquemas de até 10 mg/dia.
<b>Biperideno</b>	X	X	NA	A dose terapêutica situa-se entre 2 mg/dia e 8 mg/dia, iniciando com 1 mg, duas vezes/dia.
<b>Clozapina</b>			X	Dose inicial de 12,5 mg/dia e pode ser aumentada em 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos em uma semana, sem ultrapassar a dose de 50 mg/dia. A dose média efetiva entre 25,0 e 37,5 mg/dia. No caso em que o tratamento, por pelo menos uma semana, com a dose de 50 mg/dia não obteve resposta terapêutica satisfatória,  a dose pode ser cuidadosamente aumentada em 12,5 mg/semana. A dose de 50 mg/dia só deve ser ultrapassada em casos excepcionais. A dose máxima de 100 mg/dia nunca deverá ser ultrapassada.
<b>Rivastigmina</b>			X	Inicial: 1,5 mg duas vezes ao dia (cápsula ou solução) e 9 mg uma vez ao dia (adesivo);  Máxima: 6 mg duas vezes ao dia (cápsula ou solução) e 18 mg uma vez ao dia (adesivo).

Fonte: adaptado de PCDT, 2024. (6) DPI: doença de Parkinson idiopática; SUS: Sistema Único de Saúde; NA: não se aplica.

Conforme consta na Tabela 8, nos casos leves, com ou sem prejuízo funcional, utiliza-se levodopa associada a carbidopa ou benserazida, podendo-se optar por pramipexol ou rasagilina em pacientes mais jovens para evitar complicações motoras. Na fase avançada, mantém-se a levodopa, podendo ser associada a pramipexol, rasagilina, entacapona ou triexifenidil para controle de flutuações motoras e discinesias. Independentemente da fase, pramipexol pode ser usado na prevenção de flutuações, rivastigmina no manejo da demência, e a levodopa é preferida em pacientes com mais de 70 anos, com comorbidades ou déficit cognitivo. (6)

**Tabela 8. Tratamento medicamentoso para doença de Parkinson conforme a fase da doença.**

Pacientes com sintomas leves com ou sem prejuízo funcional	Paciente em fase avançada e tratamento das flutuações motoras	Tratamento (independente da fase da doença)
Levodopa/carbidopa Levodopa/benserazida	Levodopa/carbidopa Levodopa/benserazida	<b>Demência:</b> Rivastigmina

<p><b>Para indivíduos mais jovens, com risco de complicações motoras com levodopa:</b></p> <p>Pramipexol, Rasagilina</p> <p><b>Alternativas:</b></p> <p>Triexifenidil, Biperideno, Amantadina</p>	<p><b>Para tratamento de flutuações motoras:</b></p> <p>Associar levodopa e:</p> <p>Pramipexol, Rasagilina, Entacapona, Triexifenidil</p> <p><b>Para tratamento de discinesias:</b></p> <p>Amantadina</p>	<p><b>Prevenção de flutuações motoras e discinesias:</b></p> <p>Pramipexol</p> <p><b>Se paciente possui mais de 70 anos ou comorbidades ou déficit cognitivo:</b></p> <p>Levodopa/carbidopa, Levodopa/benserazida</p> <p><b>Psicose na DP:</b></p> <p>Clozapina</p>
---	---	---

Fonte: adaptado de PCDT, 2024. (6)

Diretrizes para o tratamento da DP: consenso do Departamento Científico de Distúrbios do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia - sintomas motores, 2022

Na fase inicial da DP, especialmente em pacientes jovens (<70 anos) com sintomas leves ou sem prejuízo funcional significativo, é recomendado iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol ou a rotigotina, em monoterapia. O pramipexol encontra-se disponível nas formulações de LI e de LP, sendo esta última preferida pela conveniência de administração em dose única diária e melhor perfil de adesão. A dose inicial recomendada de pramipexol é de 0,375 mg ao dia, com titulação semanal até a dose efetiva, podendo atingir até 4,5 mg/dia. O uso de inibidores da MAO-B, como a rasagilina (1 mg/dia), também é recomendado como monoterapia nos casos de sintomas leves. Anticolinérgicos, como biperideno, são reservados para pacientes jovens com tremor predominante e sem comprometimento cognitivo. (35)

Em pacientes com prejuízo funcional ou > 70 anos de idade, a levodopa é a recomendação de primeira escolha, em associação com inibidores da descarboxilase (carbidopa ou benserazida), com doses iniciais de 200mg a300 mg ao dia, divididas em duas ou três tomadas, podendo ser ajustadas progressivamente conforme resposta clínica. Na fase avançada da doença, marcada por flutuações motoras, discinesias e períodos “off”, é recomendada a associação de levodopa com outras classes de medicamentos para potencializar sua ação e reduzir efeitos adversos. O pramipexol pode ser utilizado como adjuvante, mostrando-se eficaz na redução do tempo “off” e na melhora da função motora. Outras opções incluem a entacapona (200 mg a cada tomada de levodopa) e a rasagilina. A amantadina também é recomendada para o controle das discinesias induzidas pela levodopa. (35)

## 2.9 Necessidades médicas não atendidas

O envelhecimento da população global foi acompanhado do rápido aumento do número de casos de DPI, o que refletiu em fardo substancial para os indivíduos, principalmente pela drástica redução da QV, para a sociedade e sistemas de saúde. Por ser uma doença sem cura, as estratégias atuais são baseadas em medicamentos e reabilitação, e focam no controle dos sintomas visando melhorar a qualidade e a expectativa de vida do paciente. (4–6)

Atualmente, o SUS disponibiliza uma gama de medicamentos para o manejo da DPI, incluindo pramipexol LI, que serão esquematizados de acordo com a fase da doença e das condições clínicas do paciente no momento do diagnóstico. Alguns pacientes podem receber monoterapia na fase inicial da doença, como uso de pramipexol LI, que deve ser administrado três vezes ao dia. Entretanto, inevitavelmente os pacientes irão evoluir com piora dos sintomas em poucos anos, ou poderão sofrer com respostas alteradas ao tratamento vigente (flutuações motoras), o que demandará aumento da dose de pramipexol LI ou introdução de outros medicamentos com ação diferente. Assim, o tratamento dos sintomas da DPI exige a administração de múltiplas doses por dia, que devem respeitar intervalos de tempo específicos, logo no início da doença e que, com a progressão e piora dos sintomas, se torna ainda mais complexo devido à introdução de outros medicamentos, também de múltiplas doses diárias, com mesmo rigor em relação aos horários. (6)

Especificamente em relação ao uso de pramipexol LI, padronizado pelo SUS, de acordo com o PCDT a posologia é fracionada em três doses diárias, ou seja, três tomadas diárias de um único medicamento. (6) Cabe ressaltar que, em média, pacientes com DPI tomam 5,2 medicamentos em 3,8 doses ao dia para o controle da doença. Além disso, pacientes com DPI, geralmente por já serem idosos, podem ser acometidos por outras comorbidades crônicas, o que implica no uso de outros medicamentos para o controle. (6–9)

Estratégias terapêuticas complexas, como a recomendada pelo SUS, diminuem a adesão dos pacientes à terapia, devido ao número de medicamentos e aos múltiplos horários de administração por dia. (9) Um estudo que avaliou a adesão dos pacientes ao tratamento para DPI no Estados Unidos, apontou que a não adesão à terapia foi encontrada em 51% dos pacientes avaliados, 73% assumiram terem esquecido ou errado no horário. Apenas 15% dos pacientes realizaram o esquema terapêutico corretamente. O estudo destacou que um fator que pode contribuir para a não adesão é a doença estar frequentemente associada à depressão e demência. (36) Outro estudo que também avaliou a adesão dos pacientes com DPI ao

tratamento, demonstrou que um quinto dos pacientes tomavam menos medicamentos do que os prescritos, os motivos foram os regimes complexos de administração e a presença de depressão associada. (37)

Em uma coorte de 800 pacientes com DPI provenientes de seis países da América Latina, dos quais 44,3% estavam em tratamento com mais de um medicamento simultaneamente, 58,25% dos pacientes alegaram não aderir ao tratamento. O problema mais frequente que justificasse a não adesão foi relacionado ao esquecimento (21,2%) e ao horário correto das doses (18,9%).

(5) No Brasil, um estudo realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto em 2013, reportou que 53% dos pacientes não apresentavam adesão ao tratamento, 52% não tomavam os medicamentos nos horários corretos e 33% já se esqueceram de tomar o medicamento alguma vez. (9)

Ainda, como reportado por Castro *et al.*, 2021, a adesão ao tratamento da DPI está associada a um melhor estado motor, melhor estado cognitivo e menor nível de sintomatologia depressiva.

(5) Por outro lado, a não adesão pode comprometer a melhora clínica do paciente, resultando na progressão da doença, o que indiretamente leva a maiores taxas de hospitalização, maior necessidade de visitas clínicas, maiores custos com assistência médica e pior QV. (5,9)

Diante o exposto, alternativas podem ser empregadas para melhorar a adesão dos pacientes à terapia da DPI. A partir do conhecimento de que a complexidade dos regimes de tratamento impacta na adesão ao tratamento, a simplificação desses regimes pode contribuir na melhora da adesão. Nesse sentido, o uso de medicamentos com ação prolongada pode impactar positivamente o tratamento dos pacientes com DPI. Conforme demonstrado no estudo de Grosset *et al.*, 2005, medicamentos tomados uma vez ao dia apresentam melhores taxas de adesão comparados aos medicamentos tomados em múltiplas doses. (37)

Sendo assim, Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) se apresenta como uma importante alternativa para simplificar o tratamento dos pacientes com DPI. A LP permite a posologia de apenas uma tomada ao dia, fato que pode contribuir para melhorar a adesão ao tratamento e consequentemente o controle dos sintomas e melhora da QV dos pacientes. (9,10)

### 3. Descrição da tecnologia proposta

Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada) é um agonista de dopamina. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde fevereiro de 2016. As informações detalhadas do medicamento estão na Tabela 9. (38)

#### 3.1 Ficha Técnica

Tabela 9. Ficha técnica de Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada).

<b>Tipo:</b>	Medicamento.
<b>Tecnologia:</b>	Dicloridrato de pramipexol.
<b>Nome comercial:</b>	Pisa CR.
<b>Apresentação:</b>	Comprimidos de liberação prolongada de 0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg, em embalagem contendo 30 comprimidos.
<b>Detentor do registro:</b>	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
<b>Fabricante:</b>	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
<b>Nº do registro:</b>	100431174
<b>Data de publicação do registro:</b>	10/02/2016
<b>Validade do registro</b>	02/2026
<b>Indicação aprovada na ANVISA:</b>	Tratamento dos sinais e sintomas da DPI, associado à levodopa ou em monoterapia.
<b>Indicação proposta:</b>	Tratamento de pacientes com DPI.
<b>Posologia e forma de administração:</b>	Os comprimidos devem ser tomados uma vez ao dia, respeitando o mesmo horário. Tratamento inicial: aumento gradual a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, sendo aumentada a cada 5 a 7 dias, desde que o paciente não apresente reações adversas intoleráveis. Tratamento de manutenção: a dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia.
<b>Patente:</b>	Não se aplica.
<b>Contraindicações:</b>	Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula; mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

<b>Precauções:</b>	Pacientes com insuficiência renal, alucinações e comportamento anormal, pacientes com distúrbios psicóticos, manifestação súbita de sono e sonolência, hipotensão postural, distonia, descontinuação do tratamento para a DPI, síndrome da abstinência medicamentosa, melanoma, medicamento remanescente nas fezes, mania e delírio, efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas, gravidez, lactação e fertilidade.
<b>Riscos associados:</b>	Categoria de risco C na gravidez.
<b>EAs:</b>	<p>Reações muito comuns: tontura, discinesia, sonolência, náusea.</p> <p>Reações comuns: comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso incluindo perda de apetite.</p> <p>Reações incomuns: pneumonia, compulsão por compras, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação, amnésia, hipercinesia, início súbito do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea (<i>rash</i>), aumento de peso.</p> <p>Reação rara: mania.</p> <p>Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca, torcicolo anterior (antecolo), e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonista da dopamina).</p>

Fonte: ANVISA e EUROFARMA, 2024. (10,38). EA: evento adverso; DPI: doença de Parkinson idiopática; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

### 3.2 Mecanismo de ação

Dicloridrato de pramipexol é um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores da subfamília D2 da dopamina, apresenta afinidade preferencial pelos receptores D3 e apresenta atividade intrínseca completa. O medicamento atua em receptores de dopamina pré-sinápticos e pós-sinápticos. Acredita-se que no estriado intacto, a estimulação dos auto receptores pré-sinápticos do tipo D3 e D2 reduza a síntese e a liberação sináptica de dopamina, enquanto no estado parkinsoniano, os receptores pós-sinápticos D3 e D2 nos neurônios estriatofugais das vias direta e indireta são adicionalmente estimulados. A hipótese é de que, no estado parkinsoniano, dicloridrato de pramipexol corrige o impacto inibitório aumentado da via direta na atividade motora, aumentando a transmissão direta

(através dos receptores D3) e reduzindo a transmissão indireta (através dos receptores D2), imitando assim os efeitos da dopamina no estriado. (10,39)

### **3.3 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)**

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, publicou em 2017 um *guideline* para o manejo da DPI em adultos na qual recomenda o uso de agonista de dopamina não derivado do Ergot (como o pramipexol) para o manejo dos sintomas motores. A diretriz não especifica qual o agonista de dopamina utilizar nem a forma farmacêutica preferível. (40) A *Haute Autorité de Sante* (HAS) da França, em 2006, recomendou o uso de pramipexol como tratamento sintomática nas fases iniciais da doença. Porém, não especificou forma farmacêutica preferível. (41)

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), agência de ATS da Escócia, desde 2009 recomenda de dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, isoladamente ou em combinação com levodopa, ou seja, durante o curso da doença, até os estágios finais, quando o efeito da levodopa desaparece ou se torna inconsistente e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (fim da dose ou flutuações "on-off"). (42)

### **3.4 Posicionamento no mercado atual**

O Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia elaborou diretrizes para o tratamento da DPI em 2022, em que houve consenso de que pramipexol é eficaz como monoterapia na DPI em estágio inicial, com menor taxa de complicações motoras, e de que agonistas dopaminérgicos, como pramipexol, são eficazes no controle das flutuações motoras na DPI em estágio avançado. Ressalta-se que a diretriz cita o uso de pramipexol LP como preferível pela conveniência de administração em dose única diária e melhor perfil de adesão. (35)

### 3.5 Preço proposto de incorporação

O preço proposto de incorporação para Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) contempla um desconto de 39,33% em relação do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com a alíquota de 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), consultado na Lista de Preço de Medicamentos publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de agosto de 2025. (43)

A Tabela 10 apresenta o preço CMED e o preço proposto para incorporação. O PMVG 18% apresentou um custo unitário de R\$ 1,85, R\$ 3,47 e R\$ 6,93 para as apresentações de 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente. Ao considerar o desconto ofertado para a incorporação do medicamento (39,33%) sobre o PMVG18%, calculou-se um custo unitário de R\$ 1,12, R\$ 2,10 e R\$ 4,20, as apresentações de 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente. (43)

**Tabela 10. Preço proposto de incorporação: Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada).**

<b>Apresentação</b>	<b>CMED ago/2025 PMVG 18%</b>	<b>Preço proposto (Desconto = 39,33%)</b>
0,375 mg	R\$ 1,85	R\$ 1,12
0,75 mg	R\$ 3,47	R\$ 2,10
1,5 mg	R\$ 6,93	R\$ 4,20

Fonte: Adaptado de Lista de preço de medicamentos CMED. (43) CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; BPS: Banco de Preços em Saúde.

## 4. Descrição das tecnologias alternativas

O relatório preliminar referente ao PCDT da DP de 2024, já recomenda o uso de pramipexol, porém na sua forma farmacêutica de LI. O medicamento é indicado para o tratamento sintomatológico da DPI inicial (monoterapia ou associada a outros medicamentos), atrasando o aumento da dose ou a introdução de outro medicamento, como também para a doença estável ou avançada. Pramipexol é indicado também para pacientes jovens com risco de complicações motoras quando tratado com levodopa, para prevenção de flutuações motoras e discinesias ou para o tratamento das flutuações motoras. Por esse motivo, pramipexol na forma de LI é o comparador mais adequado. (6)

A posologia de pramipexol LI indicada para DPI em fase inicial ou avançada é de 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, que deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias; em necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia (aumento sucessivo para 0,75mg; 1,5mg; 2,25mg; 3,0mg; e 4,5 mg/dia). A manutenção deve ser feita com dose individual respeitando intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia. (6)

## 5. Evidências científicas

### 5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 11).

**Tabela 11. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com doença de Parkinson idiopática em fase inicial ou avançada.
<b>I - Intervenção</b>	Pisa CR (cloridrato de pramipexol LP) em monoterapia ou terapia combinada.
<b>C - Comparação</b>	Cloridrato de pramipexol LI em monoterapia ou terapia combinada.
<b>O - Desfechos</b>	Eficácia: mudança no escore da <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS), taxa de respondedores ( <i>Clinical Global Impression–Improvement</i> - CGI-I e <i>Patient Global Impression–Improvement</i> - PGI-I), “tempo on” e “tempo off”. Qualidade de vida relacionada à saúde. Adesão. Segurança.
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata.

**Pergunta:** Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com DPI quando comparado ao cloridrato de pramipexol LI?

#### 5.1.1 Intervenção

Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP).

#### 5.1.2 População

Pacientes adultos com DPI em fase inicial ou avançada.

### 5.1.3 Comparação

Cloridrato de pramipexol LI.

Cloridrato de pramipexol LI está disponível para o tratamento dos pacientes adultos de acordo com o relatório preliminar referente ao PCDT da DP publicado em 2024. (6) Por esse motivo, o referido medicamento foi considerado o comparador mais adequado.

### 5.1.2 Desfechos

*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) é um instrumento de classificação amplamente utilizado para a DP, que foi desenvolvido para avaliar vários aspectos da doença, incluindo experiências motoras e não motoras na vida diária e complicações motoras. A pontuação total da UPDRS se baseia em 31 itens a serem avaliados, divididos em três subescalas: (I) Mentação, comportamento e humor; (II) Atividades da vida diária; e (III) Exame motor. (44,45)

O *Clinical Global Impression–Improvement* (CGI-I) foi desenvolvido para fornecer uma avaliação breve e independente da visão do clínico sobre o funcionamento global do paciente antes e depois de iniciar um medicamento em estudo, considerando todas as informações disponíveis, incluindo o conhecimento do histórico do paciente, circunstâncias psicossociais, sintomas, comportamento e o impacto dos sintomas na capacidade funcional do paciente. (46) O CGI-I é classificado de 1 (muita melhora) a 7 (muito pior). (47) O *Patient Global Impression–Improvement* (PGI-I) é um questionário projetado a partir do CGI para avaliar a interpretação de um paciente sobre as mudanças nos sintomas após a intervenção, e utiliza o mesmo sistema de classificação que o CGI-I. (48)

No “tempo *on*” os sintomas estão no mínimo, o medicamento está funcionando bem e o paciente é capaz de movimentar-se e realizar as tarefas diárias. (49) O “tempo *off*” se refere ao período em que o efeito do medicamento passa e as características parkinsonianas, incluindo bradicinesia e rigidez, retornam. (49)

## 5.2 Estratégia de busca

### 5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) no tratamento de pacientes adultos com DPI. As buscas eletrônicas foram realizadas até dezembro de 2024 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### 5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 12). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 13.

**Tabela 12. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro (ECR + RS)
PUBMED	((("Parkinson Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Paralysis Agitans" OR "Parkinson's Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease OR Primary Parkinsonism OR Parkinsonism, Primary OR Parkinson Disease, Idiopathic"))	((("Pramipexole"[Mesh] OR "Pramipexole" OR "Pramipexol"))	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Doença de Parkinson" OR "Parkinson Disease" OR "Enfermedad de Parkinson" OR "Parkinsonismo Primário" OR "Doença de Parkinson Idiopática" OR	("Pramipexol" OR "Dicloridrato de Pramipexol" OR "Pramipexole" OR "Pramipexole Dihydrochloride")	--

"Idiopathic Parkinson Disease" OR  
 "Idiopathic Parkinson's Disease" OR  
 "Parkinson Disease, Idiopathic" OR  
 "Primary Parkinsonism" OR "Enfermedad  
 de Parkinson Idiopática" OR "Parkinsonismo  
 Primario")

<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	#1 MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees		
	#2 "Lewy Body Parkinson Disease" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Parkinsonism, Primary" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Paralysis Agitans" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease"	#3 MeSH descriptor: [Pramipexole] explode all trees	
		#4 "Pramipexole Hydrochloride Monohydrate" OR "Pramipexole Dihydrochloride"	--
	#5 #1 OR #2	#6 #3 OR #4	

<b>EMBASE</b>	('parkinson disease'/exp OR 'parkinson`s disease' OR 'idiopathic parkinsonism')	AND 'pramipexole'/exp	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')
---------------	--	-----------------------	--

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da Eurofarma.

**Tabela 13. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Parkinson Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Paralysis Agitans" OR "Parkinson's Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease OR Primary Parkinsonism OR Parkinsonism, Primary OR Parkinson Disease, Idiopathic")) AND (("Pramipexole"[Mesh] OR "Pramipexole" OR "Pramipexol")) AND ((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt] OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))

**Resultados: 590 títulos.**

**LILACS**

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Doença de Parkinson" OR "Parkinson Disease" OR "Enfermedad de Parkinson" OR "Parkinsonismo Primário" OR "Doença de Parkinson Idiopática" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Primary Parkinsonism" OR "Enfermedad de Parkinson Idiopática" OR "Parkinsonismo Primario") AND ("Pramipexol" OR "Dicloridrato de Pramipexol" OR "Pramipexole" OR "Pramipexole Dihydrochloride")

**Resultados: 17 títulos.**

**COCHRANE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees

#2 "Lewy Body Parkinson Disease" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Parkinsonism, Primary" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Paralysis Agitans" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease"

#3 MeSH descriptor: [Pramipexole] explode all trees

#4 "Pramipexole Hydrochloride Monohydrate" OR "Pramipexole Dihydrochloride"

#5 #1 OR #2

#6 #3 OR #4

#7 #5 AND #6

**Resultados: 2 títulos (revisão completa).**

**EMBASE**

▪ **BUSCA SIMPLES**

('parkinson disease'/exp OR 'parkinson`s disease' OR 'idiopathic parkinsonism') AND 'pramipexole'/exp AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')

**Resultados: 544 títulos.**

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo pacientes adultos com DPI em uso de Pisa CR (cloridrato de pramipexol LP);
- Em comparação direta ou indireta com cloridrato de pramipexol LI.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos clínicos de fase I ou II, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e ECRs com menos de 50 pacientes em cada braço de tratamento.

### 5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados nas Tabela 16, Tabela 17

Tabela 18. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

#### 5.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 14).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

**Tabela 14. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.**

<b>Desenho de estudo</b>	<b>Ferramenta</b>
<b>Revisão sistemática</b>	AMSTAR-2 (51)
<b>ECRs</b>	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)</i> (52)
<b>Estudos observacionais - coorte com grupo comparador</b>	Newcastle-Ottawa para coorte (53)  <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)</i> (54)
<b>Estudos quasi-experimentais</b>	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (55)
<b>Estudos observacionais – coorte sem comparador</b>	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (56)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

#### 5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar

ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

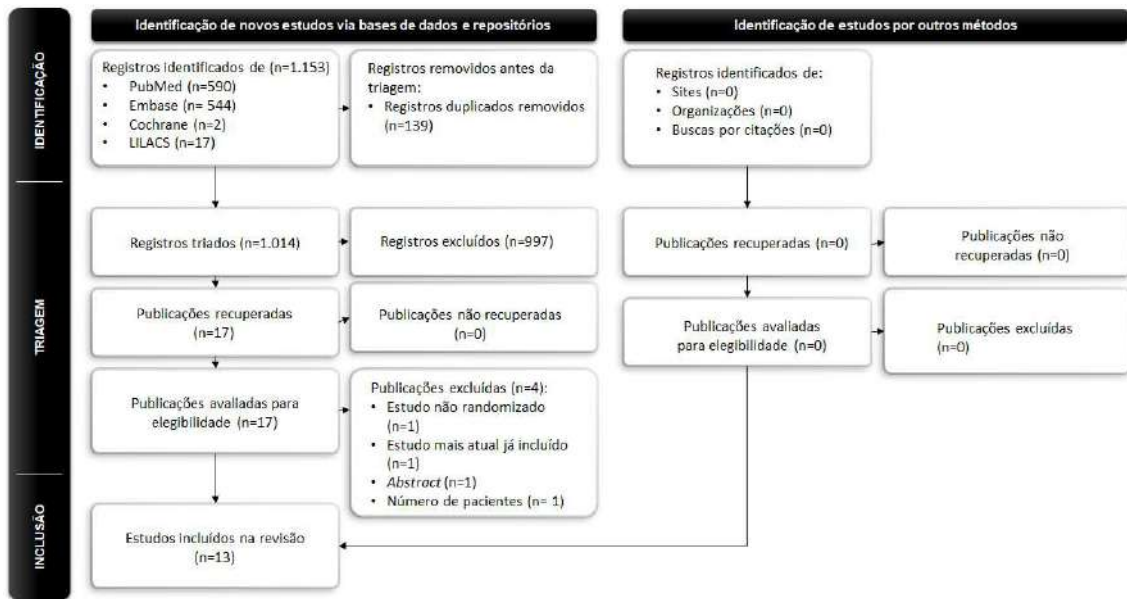
## **5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)**

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.153 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 17 citações para leitura na íntegra. Dessas, 13 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2;Tabela 15). Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados nas Tabela 16, Tabela 17 e

Tabela 18.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



Fonte: elaboração própria.

Tabela 15. Estudos incluídos para análise.

Autores	Publicação	Ano	Referência
---------	------------	-----	------------

1. Hauser <i>et al.</i>	<i>Movement Disorders</i>	2010	(57)
2. Rascol <i>et al.</i>	<i>Movement Disorders</i>	2010	(58)
3. Poewe <i>et al.</i>	<i>Neurology</i>	2011	(59)
4. Schapira <i>et al.</i>	<i>Neurology</i>	2011	(60)
5. Mizuno <i>et al.</i>	<i>Clinical Neuropharmacology</i>	2012	(61)
6. Schapira <i>et al.</i>	<i>European Journal of Neurology</i>	2013	(62)
7. Schapira <i>et al.</i>	<i>European Journal of Neurology</i>	2013	(63)
8. Hauser <i>et al.</i>	<i>European Journal of Neurology</i>	2014	(64)
9. Wang <i>et al.</i>	<i>Translational Neurodegeneration</i>	2014	(65)
10. Shen <i>et al.</i>	<i>European Journal of Neurology</i>	2017	(66)
11. Shen <i>et al.</i>	<i>Medicine</i>	2018	(67)
12. Xiang <i>et al.</i>	<i>Drug Design, Development and Therapy</i>	2018	(68)
13. Ruan <i>et al.</i>	<i>Frontiers in Neuroscience</i>	2021	(69)

Fonte: elaboração própria.

### 5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos 13 estudos, sendo três revisões sistemáticas com meta-análise (66,67,69), seis ECRs (57–61,65), dois estudos de extensão (63,64) e duas análises *post hoc* (62,68).

Os ECRs avaliaram o efeito de pramipexol LP em comparação com a formulação LI no tratamento da DPI em pacientes adultos ( $\geq 30$  anos) em diferentes estágios de severidade da doença, que faziam ou não uso de levodopa (podendo ou não apresentar sintomas da doença) ou de outros agonistas da dopamina anteriormente ao estudo. O período de tratamento dos estudos variou de nove a 33 semanas. A eficácia do tratamento com pramipexol LP teve como principal ferramenta a avaliação do UPDRS, que permite avaliar diversos aspectos da doença, como as experiências motoras e não motoras vividas cotidianas e suas complicações. Outros desfechos foram utilizados para investigar a eficácia do tratamento, incluindo a percepção de melhora dos sintomas tanto pela visão do clínico (CGI-I) quanto do próprio paciente (PGI-I). A segurança do tratamento considerou os relatos de eventos adversos (EA) ao longo do estudo, bem como a sonolência diurna e comportamentos compulsivos, a QV foi investigada pelo *39-item Parkinson Disease Questionnaire* (PDQ-39) e EuroQol-5D. (57–61,65) As análises de extensão avaliaram a

51

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

eficácia e segurança de pramipexol LP *versus* LI em longo prazo. (63,64) Os estudos *post hoc* avaliaram a preferência dos pacientes pelas formulações LP ou LI, além dos sintomas noturnos. (62,68). As RSMA compararam pramipexol LP com LI com objetivo de avaliar eficácia e segurança. (66,67,69)

Tabela 16. Resumo dos artigos incluídos – Parte I.

Autor, data	Hauser, 2010 (57)	Rascol, 2010 (58)	Poewe, 2011 (59)	Schapira, 2011 (60)
<b>Locais de condução do estudo</b>	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico
<b>Fontes de financiamento</b>	Boehringer Ingelheim International	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim	Não informado
<b>Desenho</b>	ECR duplo cego	ECR duplo cego	ECR de fase III duplo cego	ECR de fase III duplo cego
<b>População</b>	Pacientes com $\geq 30$ anos com DPI há cinco anos, com pelo menos dois de três sinais cardinais, além de estarem nos estágios 1 a 3 de Hoehn e Yahr, e sob terapia dopaminérgica.	Pacientes com DPI diagnosticada nos últimos cinco anos (com idade $\geq 30$ anos), que apresentavam pelo menos dois dos três sinais motores cardinais, em estágio 1 a 3 de Hoehn e Yahr.	Pacientes com $\geq 30$ anos e diagnóstico de DPI nos últimos cinco anos, com bradicinesia e tremor ou rigidez em repouso, e estágio 1 a 3 da escala Hoehn & Yahr.	Pacientes com $\geq 30$ anos diagnosticados com DPI a pelo menos dois anos e em estágio 2 a 4 de Hoehn & Yahr.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Pramipexol LP (n = 102) Pramipexol LI (n = 101)	Pramipexol LP (n = 100) Pramipexol LI (n = 49)	Pramipexol LP (n = 233) Pramipexol LI (n = 213)	Pramipexol LP (n = 164) Pramipexol LI (n = 175)
<b>Desfecho principais</b>				
<b>UPDRS II + III</b>	<b><u>Alteração média ajustada (EP) do baseline até semana 18</u></b>  <u>Pramipexol LP</u>  Sem dados censurados de levodopa: -8,1 (1,1)	<b><u>Redução média ajustada, do baseline até semana nove</u></b>  Pramipexol LP: -1,6  Pramipexol LI: -0,5  <i>Sem diferença significativa entre os grupos</i>	<b><u>Alteração média ajustada (IC 95%) do baseline até semana 33</u></b>  Pramipexol LP: -8,2 (-9,5 a 6,9)  Pramipexol LI: -8,7 (-10,1 a -7,4)  Diferença: -0,5 (-2,3 a 1,3)	<b><u>Redução média ajustada até a semana 18</u></b>  Pramipexol LP: -11,0  Pramipexol LI: -12,8  <b><u>Diferença na semana 33</u></b>

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

<b>Autor, data</b>	<b>Hauser, 2010 (57)</b>	<b>Rascol, 2010 (58)</b>	<b>Poewe, 2011 (59)</b>	<b>Schapira, 2011 (60)</b>
	Com dados de levodopa censurados: -7,4 (1,1) <u>Pramipexol LI</u>			Pramipexol LP: 5,3% Pramipexol LI: 10,1%
	Sem dados censurados de levodopa: -8,4 (1,1)			
	Com dados de levodopa censurados: -7,5 (1,1)			
	<i>Sem diferença significativa entre os grupos</i>			
<b>CGI-I</b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>
	Pramipexol LP: 37	Pramipexol LP: 87,4	Pramipexol LP: 41,4	Pramipexol LP: 48,8
	Pramipexol LI: 48	Pramipexol LI: 78,8	Pramipexol LI: 45,1	Pramipexol LI: 52,1
<b>PGI-I</b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>	<b><u>Taxa de respondedores, %</u></b>
	Pramipexol LP: 35,6	Pramipexol LP: 81,6	Pramipexol LP: 34,4	Pramipexol LP: 37,3
	Pramipexol LI: 23,8	Pramipexol LI: 71,2	Pramipexol LI: 32,4	Pramipexol LI: 44,2
<b>"Tempo off" e "tempo on"</b>	---	---	---	<b><u>Diminuição do "tempo off" diário (pontos percentuais) – semana 18</u></b> Pramipexol LP: -13,3 Pramipexol LI: -15,9 <b><u>Mudança média absoluta ajustada, pontos percentuais<sup>1</sup> no "tempo on"</u></b>

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Autor, data	Hauser, 2010 (57)	Rascol, 2010 (58)	Poewe, 2011 (59)	Schapira, 2011 (60)
				Pramipexol LP: 14,1 Pramipexol LI: 16,6
<b>Adesão</b>	---	--	Pramipexol LP: 97,3% Pramipexol LI: 96,2%	---
<b>Segurança</b>	<p><b><u>Qualquer EAs em 18 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 81 (76,4) Pramipexol LI: 81 (76,8)</p> <p><b><u>EAs graves em 18 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 4 (3,8) Pramipexol LI: 6 (5,8)</p> <p><b><u>ESS - Pontuação média (DP)</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u> Mudança do baseline: 1,5 (3,9)</p> <p><u>Pramipexol LP</u> Mudança do baseline: 1,2 (3,7)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em nove semanas, n° de pacientes (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 38 (36,5) Pramipexol LI: 16 (30,8)</p> <p><b><u>EAs relacionados ao medicamento em nove semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 16 (15,4) Pramipexol LI: 6 (11,5)</p> <p><b><u>ESS - Alteração média até semana nove na pontuação (DP)</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u> <i>Baseline</i>: 7,5 (4,7) Semana nove: 7 (4,9)</p> <p><u>Pramipexol LI</u> <i>Baseline</i>: 7,2 (4,3)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em 33 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 189 (84,8) Pramipexol LI: 172 (80,8)</p> <p><b><u>EAs graves em 33 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 12 (5,4) Pramipexol LI: 11 (5,2)</p> <p><b><u>ESS - mudança média (DP)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 1,8 (4,7) Pramipexol LI: 1,2 (4)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em 18 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 90 (54,9) Pramipexol LI: 112 (64)</p> <p><b><u>EAs graves em 18 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 10 (6,1) Pramipexol LI: 11 (6,4)</p> <p><b><u>ESS - Alteração média (baseline até semana 18) na pontuação</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 0,2 Pramipexol LI: 0,1</p>

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Autor, data	Hauser, 2010 (57)	Rascol, 2010 (58)	Poewe, 2011 (59)	Schapira, 2011 (60)
		Semana nove: 7,3 (4,8)		
Qualidade de vida	<p><b><u>PDQ-39, alteração média ajustada (EP) até semana 18</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u></p> <p>Sem dados censurados de levodopa: -8,2 (1,8)</p> <p><u>Pramipexol LI</u></p> <p>Sem dados censurados de levodopa: -9,2 (1,7)</p> <p><b><u>EQ-5D VAS, alteração média ajustada (EP) até semana 18</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u></p> <p>Sem dados censurados de levodopa: 7,1 (2,3)</p> <p><u>Pramipexol LI</u></p> <p>Sem dados censurados de levodopa: 8,4 (2,2)</p>	---	<p><b><u>PDQ-39, alteração média ajustada (IC 95%) do baseline até semana 33</u></b></p> <p>Pramipexol LP: -3,8 (-5,9 a -1,8)</p> <p>Pramipexol LI: -6,5 (-8,6 a -4,5)</p> <p><b><u>EQ-5D VAS, alteração média ajustada (IC 95%) do baseline até semana 33</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 4,2 (1,5 a 7)</p> <p>Pramipexol LI: 5,9 (3,2 a 8,7)</p>	<p><b><u>PDQ-39 – pontuação média (DP)</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u></p> <p>Baseline: 53,1 (27,6)</p> <p>Semana 18: 42,4 (29,2)</p> <p><u>Pramipexol LI</u></p> <p>Baseline: 53,3 (26,9)</p> <p>Semana 18: 38,8 (25,7)</p>

Fonte: elaboração própria. <sup>1</sup> Sem discinesia ou com discinesia não problemática. ECR: ensaio clínico randomizado; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DPI: doença de Parkinson idiopática; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DP: desvio padrão; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; EAs: eventos adversos; PDQ-39: *39-item Parkinson Disease Questionnaire*; EP: erro padrão; EQ-5D: EuroQol-5D; VAS: escala visual analógica; IC: intervalo de confiança; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*.

## CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Tabela 17. Resumo dos artigos incluídos – Parte II.

Autor, data	Mizuno, 2012 (61)	Schapira, 2013 (62)	Schapira, 2013 (63)	Hauser, 2014 (64)	Wang, 2014 (65)
<b>Locais de condução do estudo</b>	Japão	Multicêntrico	Multicêntrico	Multicêntrico	China
<b>Fontes de financiamento</b>	Boehringer Ingelheim	Boehringer Ingelheim GmbH	Boehringer Ingelheim GmbH	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.	Boehringer Ingelheim International GmbH e Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
<b>Desenho</b>	ECR duplo cego	<i>Post-hoc</i> de dois ECRs prévios (NCT00601523 e NCT00577460)	Estudo de extensão de Schapira <i>et al.</i> , 2011 (60)	Estudo de extensão de Poewe <i>et al.</i> , 2011, Rascol <i>et al.</i> , 2010 e Schapira <i>et al.</i> , 2011 (58–60)	ECR duplo cego
<b>População</b>	Pacientes com DPI, estágio 2 a 4 de Hoehn e Yahr modificado, e recebendo levodopa em dose estável por $\geq$ quatro semanas.	Pacientes com DPI na fase inicial com idade $\geq$ 30 anos e diagnóstico nos últimos cinco anos, em estágio 1 a 3 de Hoehn e Yahr;  pacientes com DPI avançada, em estágio 2 a 4 de Hoehn e Yahr durante o “tempo on”, com diagnóstico há dois anos.	Idem a Schapira <i>et al.</i> , 2011 (60).	Idem a Poewe <i>et al.</i> , 2011, Rascol <i>et al.</i> , 2010 e Schapira <i>et al.</i> , 2011 (58–60)	Pacientes com diagnóstico de DPI inicial e avançada a pelo menos dois anos, idade $\geq$ 30 anos, estágio 2 a 4 de Hoehn e Yahr.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Pramipexol LP (n = 56) Pramipexol LI (n = 56)	Pramipexol LP (n = 708)	Pramipexol LI-LP (n = 122) Pramipexol LP-LP (n = 112)	Pramipexol LP – DPI inicial (n = 408) Pramipexol LP – DPI avançada (n = 329)	Pramipexol LP (n = 234) Pramipexol LI (n = 239)

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Autor, data	Mizuno, 2012 (61)	Schapira, 2013 (62)	Schapira, 2013 (63)	Hauser, 2014 (64)	Wang, 2014 (65)
<b>Desfechos principais</b>					
<b>UPDRS II + III</b>	<b><u>Alteração média (IC 95%)</u></b> Pramipexol LP: -16,6 (-16,1 a -11); p-valor < 0,0001 Pramipexol LI: -13,3 (-15,9 a -10,8); p-valor < 0,0001	<b><u>Pontuação média (DP) total</u></b> <u>DPI inicial (estudo de 33 semanas)</u> Baseline: 28,7 (12,5) Semana 80: 20,6 (13,4) <u>DPI inicial (estudo de 25 semanas)</u> Baseline: 22,6 (10,1) Semana 72: 21,6 (11,9) <u>DPI avançado (estudo de 33 semanas)</u> Baseline: 39,1 (17,1) Semana 80: 28,3 (18,8)	<b><u>Redução média (EP) do baseline até semana 32</u></b> LI-LP: -14,8 (1,5) LP-LP: -13,3 (1,6)	<b><u>Pontuação média (DP) – final da extensão</u></b> <u>DPI precoce (estudo de 33 semanas)</u> Pramipexol LP: 20,7 (14,3) Pramipexol LI: 21,2 (13,1) <u>DPI precoce (estudo de 11-13 semanas)</u> Pramipexol LP: 21,5 (12,2) Pramipexol LI: 21,9 (11,5) <u>DPI avançado (estudo de 33 semanas)</u> Pramipexol LP: 28,8 (18,7) Pramipexol LI: 28,9 (21,1)	<b><u>Alteração média ajustada (EP) – semana 18</u></b> Pramipexol LP: -13,81 (0,655) Pramipexol LI: -13,05 (0,643)
<b>CGI-I</b>	<b><u>Taxa de respondedores ao final de 12 semanas, %</u></b> Pramipexol LP: 48,2 Pramipexol LI: 33,9	---	<b><u>Taxa de respondedores do baseline da extensão até semana 32, n (%)</u></b> LI-LP: 115 (92) LP-LP: 106 (92,2)	---	<b><u>Taxa de respondedores do baseline na semana 18, %</u></b> Pramipexol LP: 55,8 Pramipexol LI: 59,2
<b>PGI-I</b>	<b><u>Taxa de respondedores ao final de 12 semanas</u></b>	---	<b><u>Taxa de respondedores do baseline da extensão até semana 32, n (%)</u></b>	---	<b><u>Taxa de respondedores do baseline na semana 18, %</u></b>

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

<b>Autor, data</b>	<b>Mizuno, 2012 (61)</b>	<b>Schapira, 2013 (62)</b>	<b>Schapira, 2013 (63)</b>	<b>Hauser, 2014 (64)</b>	<b>Wang, 2014 (65)</b>
	Pramipexol LP: 50%		LI-LP: 114 (91,2)		Pramipexol LP: 52,2
	Pramipexol LI: 33,9%		LP-LP: 102 (88,7)		Pramipexol LI: 53,8
<b>“Tempo off” e “tempo on”</b>	<p><b><u>Porcentagem nas horas de vigília (IC 95%) - “Tempo off”</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u></p> <p>Alteração média: -5,8 (-10,5 a -1); p-valor = 0,0184</p> <p><u>Pramipexol LI</u></p> <p>Alteração média: -7,8 (-12,5 a -3); p-valor = 0,0017</p> <p><b><u>Porcentagem de tempo (IC 95%) - “tempo on”</u></b></p> <p><u>Pramipexol LP</u></p> <p>Alteração média: 6 (-1,1 a 10,8); p-valor = 0,0171</p> <p><u>Pramipexol LI</u></p> <p>Alteração média: 7,1 (2,2 a 12); p-valor = 0,0046</p>	---	<p><b><u>“tempo off” durante as horas de vigília, alteração média ajustada (EP) a partir do baseline da extensão</u></b></p> <p>LI-LP: 0,2 (0,3) hora/dia</p> <p>LP-LP: 0,1 (0,3) hora/dia</p> <p><b><u>Alteração média ajustada (EP) a partir do baseline da extensão - “tempo on”</u></b></p> <p>LI-LP: -2,1 (1,9)</p> <p>LP-LP: -0,9 (2)</p>	<p><b><u>Taxa de respondedores, n (%) – final da extensão</u></b></p> <p><u>DPI avançado (estudo de 33 semanas)</u></p> <p>Pramipexol LP: 67 (67)</p> <p>Pramipexol LI: 69 (63,9)</p>	<p><b><u>Alteração média (EP) durante as horas de vigília, DPI avançada - “Tempo off”</u></b></p> <p>Pramipexol LP: -1 (0,23)</p> <p>Pramipexol LI: -1,1 (0,23)</p> <p><b><u>Alteração média percentual ajustada sem discinesia ou com discinesia não problemática, DPI avançada</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 6,86 (1,57)</p> <p>Pramipexol LI: 7,48 (1,60)</p>
<b>Segurança</b>	<p><b><u>Qualquer EAs em 12 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 47 (83,9)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs, n° (%)</u></b></p> <p>DPI inicial: 420 (82,2)</p> <p>DPI avançada: 324 (82,9)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em 32 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>LI-LP: 98 (70,5)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em 32 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>LP – DPI inicial: 420 (82,2)</p>	<p><b><u>Qualquer EAs em 18 semanas, n° (%)</u></b></p> <p>Pramipexol LP: 161 (68,8)</p>

<b>Autor, data</b>	<b>Mizuno, 2012 (61)</b>	<b>Schapira, 2013 (62)</b>	<b>Schapira, 2013 (63)</b>	<b>Hauser, 2014 (64)</b>	<b>Wang, 2014 (65)</b>
	Pramipexol LI: 47 (83,9)		LP-LP: 88 (71,5)	LP – DPI avançada: 324 (82,9)	Pramipexol LI: 176 (73,6)
		<b><u>EAs graves, n° (%)</u></b>		<b><u>EAs graves em 32 semanas, n° (%)</u></b>	<b><u>EAs graves em 18 semanas, n° (%)</u></b>
	<b><u>EAs graves em 12 semanas, n° (%)</u></b>	DPI inicial: 49 (9,6) DPI avançada: 47 (12)	<b><u>EAs graves em 32 semanas, n° (%)</u></b>	LP – DPI inicial: 49 (9,6) LP – DPI avançada: 47 (12)	Pramipexol LP: 5 (2,1) Pramipexol LI: 9 (3,8)
	Pramipexol LP: 1 (1,8) Pramipexol LI: 2 (3,6)		LI-LP: 18 (12,9) LP-LP: 10 (8,1)		
	<b><u>ESS - Alteração média (DP)</u></b>		<b><u>ESS - Mudança média (DP) a partir do baseline até semana 32</u></b>	<b><u>ESS - Porcentagem de pacientes com pontuação &gt; 10 – final da extensão</u></b>	
	Pramipexol LP: -0,4 (2,8) Pramipexol LI: 0,4 (3,5)		LI-LP: 0,8 (4) LP-LP: 0,6 (4,6)	DPI inicial: 24,2 DPI avançada: 33,7	

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DPI: doença de Parkinson idiopática; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DP: desvio padrão; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; EAs: eventos adversos; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Tabela 18. Resumo dos artigos incluídos – Parte III.

Autor, data	Shen, 2017 (66)	Shen, 2018 (67)	Xiang, 2018 (68)	Ruan, 2021 (69)
<b>Locais de condução do estudo</b>	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
<b>Fontes de financiamento</b>	<i>The National Natural Science Foundation of China</i> (81271248)	Sem financiamento	Boehringer Ingelheim	<i>Joint Funds for the Innovation of Science and Technology</i>
<b>Desenho</b>	RSMA	RSMA	Subanálise dos sintomas noturnos de Schapira <i>et al.</i> , 2011 (60)	RSMA
<b>População</b>	Pacientes com DPI	Pacientes com DPI a pelo menos dois anos, em estágio de Hoehn e Yahr $\geq 1$	Idem a Schapira <i>et al.</i> , 2011 (60)	Pacientes com DPI estágio 4 a 5 da Hoehn e Yahr ou que apresentassem flutuações motoras.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Pramipexol LP: 869 Pramipexol LI: 827	Pramipexol LP: 523 Pramipexol LI: 508	Pramipexol LP: 59 Pramipexol LI: 60	Pramipexol LP: 456 Pramipexol LI: 1.120
<b>Desfechos principais</b>				
<b>UPDRS II + III</b>	<b><u>Diferença média ponderada entre os grupos (IC 95%)</u></b> DPI geral: -0,26 (-1,15 a 0,64) DPI inicial: -0,45 (-1,62 a 0,73) DPI avançada: 1,07 (-1,06 a 3,20)	---	---	<b><u>UPDRS III</u></b> Razão logarítmica de risco de pramipexol LP em relação a LI: 1,1 (IC 95%: -2,4 a 4,66)
				<b><u>SUCRA</u></b> Pramipexol LP: 36,07 %

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Autor, data	Shen, 2017 (66)	Shen, 2018 (67)	Xiang, 2018 (68)	Ruan, 2021 (69)
				Pramipexol LI: 61,42%
PDSS	--	---	<u>Alteração média ajustada em relação ao baseline</u> Pramipexol LP: 28,5 Pramipexol LI: 21,7 LP versus LI (IC 95%): 6,8 (-2,8 a 16,3)	---
CGI-I	RR entre grupos: 0,91 (IC 95%: 0,82 a 1,03)	---	---	---
PGI-I	RR entre grupos: 0,99 (IC 95%: 0,86 a 1,13)	---	---	---
<b>“Tempo off” e “tempo on”</b>	<u>“Tempo off”</u> Diferença média ponderada entre os grupos (IC 95%): 1,72 (0,86 a 4,30)  <u>“tempo on”</u> Diferença média ponderada (%) entre os grupos (IC 95%) Sem discinesia: 0,51 (-2,65 a 3,67) Com discinesia não problemática: -0,55 (-1,38 a 0,28)	---	---	<u>“Tempo off”</u> Razão logarítmica de risco de pramipexol LP em relação a LI: 0,52 (IC 95%: 0,01 a 1,01)  <u>SUCRA</u> Pramipexol LP: 34,9% Pramipexol LI: 67,83%

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Autor, data	Shen, 2017 (66)	Shen, 2018 (67)	Xiang, 2018 (68)	Ruan, 2021 (69)
Adesão	---	---	Pramipexol LP: 98,3% Pramipexol LI: 98,3%	---
Segurança	<p><b>RR (IC 95%) da diferença entre grupos</b></p> <p>EAs totais: 0,97 (0,92 a 1,03)</p> <p>EAs relacionados ao medicamento: 0,95 (0,84 a 1,04)</p> <p>Descontinuações por EAs: 1,09 (0,76 a 1,56)</p>	<p><b>RR (IC 95%) da diferença entre grupos</b></p> <p>Sonolência: 1,16 (0,95 a 1,43)</p> <p>Tontura: 1,11 (0,80 a 1,54)</p> <p>Discinesia: 0,87 (0,47 a 1,60)</p> <p>Náusea: 0,96 (0,72 a 1,28)</p>	<p><b>EAs, n° (%)</b></p> <p><u>Qualquer EAs</u></p> <p>Pramipexol LP: 37 (62,7)</p> <p>Pramipexol LI: 42 (70)</p> <p><u>EAs graves</u></p> <p>Pramipexol LP: 6 (10,2)</p> <p>Pramipexol LI: 5 (8,3)</p> <p><b>ESS – Alteração média ajustada em relação ao baseline (DP)</b></p> <p>Pramipexol LP: -0,8</p> <p>Pramipexol LI: -0,1</p> <p>LP versus LI (IC 95%): -0,6 (-2,4 a 1,1)</p>	<p><b>EAs relacionados ao tratamento</b></p> <p>Razão logarítmica de risco de pramipexol LP em relação a LI: -0,51 (IC 95%: -1,98 a 0,78)</p> <p><b>SUCRA</b></p> <p>Pramipexol LP: 63,31%</p> <p>Pramipexol LI: 29,94%</p>

Fonte: elaboração própria. RSMA: revisão sistemática com meta-análise; RR: risco relativo; ECR: ensaio clínico randomizado; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DPI: doença de Parkinson idiopática; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DP: desvio padrão; CGI-I: *Clinical Global Impression-Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression-Improvement*; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; EAs: eventos adversos; PDQ-8: *8-item Parkinson Disease Questionnaire*; EP: erro padrão; EQ-5D: EuroQoL-5D; IC: intervalo de confiança; PDSS: *Parkinson's disease Sleep Scale*; SUCRA: superfície sob a curva de classificação cumulativa; OR: *odds ratio*.

### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## Ensaio clínico randomizado

### Hauser, 2010

Hauser *et al.*, 2010 (57) conduziram um ECR duplo-cego com objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de pramipexol LP (administrado uma vez ao dia) comparado ao pramipexol LI (administrado três vezes ao dia) no tratamento da DP na fase inicial.

Foram incluídos no estudo pacientes com idade  $\geq 30$  anos, diagnosticados com DP nos últimos cinco anos, e que estivessem exibindo pelo menos dois de três sinais cardinais (bradicinesia, rigidez e tremor em repouso), além de estarem nos estágios 1 a 3 de Hoehn e Yahr<sup>7</sup> e sob terapia dopaminérgica. Os pacientes não poderiam ter recebido agonista da dopamina nas últimas quatro semanas ou levodopa nas últimas oito semanas antes do *baseline* e não poderiam ter recebido levodopa anteriormente, para uma exposição cumulativa total superior a três meses. Inibidores da monoamina oxidase-B, amantadina, anticolinérgicos e  $\beta$ -bloqueadores foram permitidos em dosagens estáveis, desde que a dosagem tivesse sido estável por pelo menos quatro semanas antes do *baseline*. Foram excluídos pacientes com parkinsonismos atípicos e secundários.

Os pacientes foram randomizados para receber pramipexol LP, pramipexol LI ou placebo (2:2:1), sendo que para pramipexol LP ou placebo correspondente, as doses foram administradas oralmente uma vez ao dia pela manhã, enquanto para pramipexol LI ou placebo correspondente, as doses foram administradas oralmente, igualmente divididas três vezes ao dia. O tratamento foi administrado em *double dummy*, todos os pacientes receberam pramipexol LP ou placebo correspondente e pramipexol LI ou placebo correspondente.

O desfecho primário de eficácia foi a mudança em relação ao *baseline* da soma das partes II (atividades da vida diária [ADL]) e III (exame motor) do UDPRS, cuja análise foi baseada na população de eficácia (definida como todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo, e que forneceram dados de eficácia no *baseline* e qualquer dado pós-*baseline*). Os principais desfechos secundários de eficácia incluíram as taxas de resposta do CGI-I e PGI-I na semana 18, enquanto os desfechos secundários adicionais incluíram a mudança individual do *baseline* até a semana 18 nas partes I (mentalidade, humor e comportamento), II, III do UPDRS e das escalas de QV, avaliadas pelo *39-item Parkinson Disease Questionnaire* (PDQ-

---

<sup>7</sup> A escala de Hoehn e Yahr é um sistema de estadiamento amplamente utilizado para a DP, que descreve a progressão dos sintomas e a incapacidade funcional dos pacientes. (84)

39)<sup>8</sup> e EuroQol-5D (EQ-5D)<sup>9</sup>. Análises de eficácia também foram realizadas excluindo avaliações realizadas após a introdução de levodopa de resgate, transportando a última pontuação de avaliação de eficácia antes da introdução do medicamento. Serão reportados apenas os resultados da comparação entre pramipexol LP e pramipexol LI.

A segurança foi avaliada pela proporção de pacientes que concluíram o estudo, a proporção de desistências devido a eventos adversos (EAs), a frequência de EAs, além das pontuações da *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)<sup>10</sup> e subescalas da *modified Minnesota Impulsive Disorders Interview* (mMIDI) para avaliar comportamento compulsivo sexual, de compras e de jogo patológico.

Foram incluídos 203 pacientes, alocados nos grupos pramipexol LP (n = 102) e pramipexol LI (n = 101). As características demográficas e clínicas dos grupos de tratamento foram semelhantes no *baseline*.

Para o desfecho primário de eficácia, a alteração média ajustada nas pontuações UPDRS II + III não apontou diferença significativa entre os grupos tratados com pramipexol LP e LI (Figura 3). Quando não se censurou os dados de levodopa, a alteração média ajustada do UPDRS II + III foi semelhante entre os grupos: -8,1 (erro padrão [EP]: 1,1) no grupo do pramipexol LP e -8,4 (EP: 1,1) no grupo pramipexol LI (.).

#### **Tabela 19).**

Conforme consta na .

---

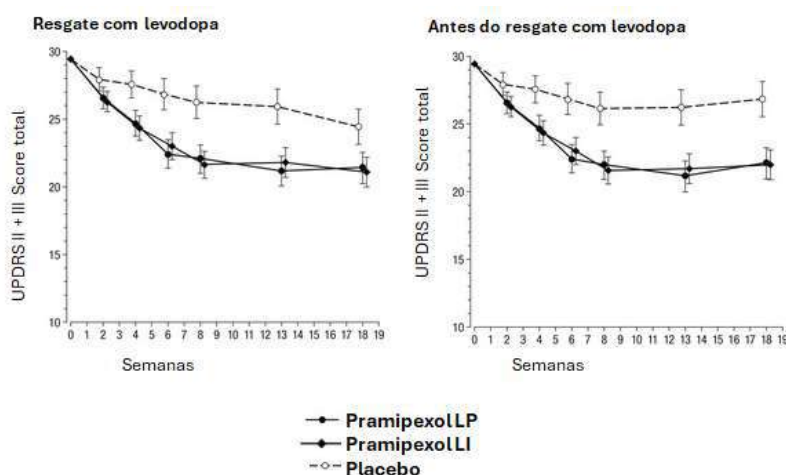
<sup>8</sup> O PDQ-39 é um questionário de autorrelato que avalia a frequência com que pacientes com DP enfrentam dificuldades na vida diária, envolvendo os seguintes aspectos: mobilidade, atividades diárias, bem-estar emocional, estigma, apoio social, conhecimento, comunicação e desconforto físico. (85)

<sup>9</sup> O EQ-5D é um instrumento genérico de medição da qualidade de vida relacionada a saúde que permite gerar um índice representando o valor do estado de saúde de um indivíduo, baseado em um sistema de classificação de cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão; a gravidade destas dimensões pode ser classificada como sem problemas (nível 1), alguns problemas (nível 2) e problemas extremos (nível 3) vividos ou sentidos pelo indivíduo. Dentro do EQ-5D, os pacientes devem avaliar seu estado de saúde geral numa escala visual analógica (EQ-VAS) de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável). (86)

<sup>10</sup> O ESS é um questionário simples e autoadministrado com oito perguntas que fornece uma medida do nível geral de sonolência diurna do sujeito. A pontuação pode variar de 0 a 24, sendo que quanto maior a pontuação, maior a propensão média ao sono na vida diária dessa pessoa, ou maior sua "sonolência diurna". (87,88)

**Tabela 19** a alteração média ajustada das pontuações separadas da parte I, II e III do UPDRS também foram semelhantes entre os grupos. De forma semelhante, a QV avaliada pelo PDQ-39 e pelo EQ-5D melhorou de forma similar para os pacientes tratados com pramipexol LP e LI.

**Figura 3. Scores UPDRS II + III.**



Fonte: Hauser, 2010. (57) UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata.

A porcentagem de respondedores ao tratamento (classificados como “muito” ou “muitíssimo” melhorado) de acordo com o PGI-I (com dados de resgate pós-levodopa censurados) foi de 35,6% no grupo pramipexol LP e 23,8% no grupo pramipexol LI, ou seja, uma maior proporção de pacientes no grupo LP se percebeu como significativamente melhorado, em comparação ao grupo LI. Por outro lado, a porcentagem de respondedores de acordo com o CGI-I foi de 37,0% no grupo LP e 48,0% no grupo LI.

**Tabela 19. Resultados de eficácia (sem e com dados de levodopa censurados) ao final de 18 semanas de tratamento.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
<b>Pontuação UPDRS II + III, alteração média ajustada (EP)</b>		
<b>Nº de pacientes</b>	102	101

<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	-8,1 (1,1)	-8,4 (1,1)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	-7,4 (1,1)	-7,5 (1,1)
<b>Pontuação UPDRS I, alteração mediana ajustada (IQR)</b>		
<b>N° de pacientes</b>	102	101
<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	0,0 (1,0)	0,0 (1,0)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	0,0 (1,0)	0,0 (1,0)
<b>Pontuação UPDRS II, alteração média ajustada (EP)</b>		
<b>N° de pacientes</b>	102	101
<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	-1,6 (0,4)	-1,8 (0,4)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	-1,5 (0,4)	-1,8 (0,4)
<b>Pontuação UPDRS III, alteração média ajustada (EP)</b>		
<b>N° de pacientes</b>	102	101
<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	-6,5 (0,9)	-6,7 (0,8)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	-5,9 (0,9)	-5,9 (0,8)
<b>Pontuação PDQ-39, alteração média ajustada (EP)</b>		
<b>N° de pacientes</b>	91	95
<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	-8,2 (1,8)	-9,2 (1,7)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	-8,2 (1,8)	-9,2 (1,7)
<b>Pontuação EQ-5D VAS, alteração média ajustada (EP)</b>		
<b>N° de pacientes</b>	91	95
<b>Sem dados censurados de levodopa</b>	7,1 (2,3)	8,4 (2,2)
<b>Com dados de levodopa censurados</b>	6,7 (2,3)	8,0 (2,2)

Fonte: adaptado de Hauser, 2010. (57) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; EP: erro padrão; IQR: amplitude interquartil; PDQ-39: *39-item Parkinson Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; VAS: escala visual analógica.

Não houve diferenças importantes entre os grupos tratados com pramipexol em relação aos EAs relatados pelos pacientes. EAs que levaram à descontinuação ao tratamento foram sofridas por

10,4% no grupo LP e 7,8% no grupo LI. Os EAs mais frequentes nos grupos pramipexol foram sonolência, náusea, constipação e fadiga (Tabela 20).

**Tabela 20. Eventos adversos relatados pelos pacientes ao longo de 18 semanas de tratamento.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
Nº de pacientes	106	103
Total de descontinuações, n° (%)	21 (19,8)	15 (14,6)
EAs por categoria, n° (%)		
Qualquer	81 (76,4)	81 (76,8)
Grave <sup>1</sup>	4 (3,8)	6 (5,8)
Sério <sup>2</sup>	5 (4,7)	3 (2,9)
Relacionado ao medicamento		
Levou a descontinuação	11 (10,4)	8 (7,8)
EAs por tipo, n° (%)		
Sonolência	34 (32,1)	34 (33)
Náusea	22 (20,8)	22 (21,4)
Constipação	13 (12,3)	16 (15,5)
Fadiga	7 (6,6)	7 (6,8)

Fonte: adaptado de Hauser, 2010. (57) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; EAs: eventos adversos.

Do *baseline* até a semana 18, as pontuações médias (desvio padrão [DP]) do ESS aumentaram em 1,5 (3,9) para o grupo de pramipexol LP e em 1,2 (3,7) para o grupo de LI, entretanto, as pontuações médias na semana 18 permaneceram na faixa considerada normal ( $\leq 10$ ) para os dois grupos de tratamento (Tabela 21).

**Tabela 21. Resultados de segurança pelo *Epworth Sleepiness Scale*.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
<i>Baseline</i>		

N° de pacientes	106	103
Pontuação ESS, média (DP)	5,3 (3,7)	5,4 (3,6)
Semana 18		
N° de pacientes	84	88
Pontuação ESS, média (DP)	6,6 (4,3)	6,9 (4,3)
Mudança do <i>baseline</i> , média (DP)	1,5 (3,9)	1,2 (3,7)

Fonte: adaptado de Hauser, 2010. (57) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; ESS: *Epworth Sleepiness Scale*; DP: desvio padrão.

Sintomas de transtornos de controle de impulso no grupo pramipexol LP foram identificados, 0,9% dos pacientes sofreram com jogo patológico e 0,9% relataram comportamento sexual compulsivo, mas que não foi confirmado no mMIDI. No grupo pramipexol LI, um paciente (1,0%) apresentou comportamento de compra compulsiva e outro (1,0%) de comportamento sexual compulsivo.

Os autores do estudo concluem que pramipexol LP administrado uma vez ao dia foi eficaz e tolerável no tratamento dos pacientes, além de fornecer eficácia e tolerabilidade semelhantes ao pramipexol LI administrado três vezes ao dia, o que, portanto, torna pramipexol LP uma opção viável para o tratamento de DP inicial.

### Rascol, 2010

Rascol *et al.*, 2010 (58) conduziram um ECR duplo-cego *double dummy* com objetivo de avaliar a viabilidade, eficácia, segurança e tolerabilidade, da troca durante a noite de pramipexol LI três vezes ao dia para pramipexol LP uma vez ao dia, no tratamento da DPI inicial.

Foram incluídos pacientes com DPI diagnosticado nos últimos cinco anos (com idade  $\geq$  30 anos), que apresentavam pelo menos dois dos três sinais motores cardinais (tremor em repouso, bradicinesia e rigidez), em estágio 1 a 3 de Hoehn e Yahr modificado, além de estarem em tratamento com pramipexol LI (sem nenhum outro agonista da dopamina) ininterrupto nos últimos três meses, com dosagem estável e otimizada  $\geq$  1,5 mg/dia (dividida igualmente três vezes ao dia) por pelo menos nas quatro semanas anteriores. O uso de levodopa e outros medicamentos concomitante foi permitida, desde que a dosagem estivesse estável por  $\geq$  quatro semanas, sem nenhuma alteração de dosagem e o paciente não tivesse apresentado nenhuma

complicação motora (por exemplo, fenômenos *on-off* e discinesia). Foram excluídos pacientes com parkinsonismo atípico ou secundário.

Após duas a quatro semanas de adaptação com dosagem estável de pramipexol LI, todos os pacientes foram randomizados (2:1) para realizar a troca de formulação durante a noite, de forma duplo-cego, com dosagem diária total inalterada. Para manter o cegamento da dosagem três vezes ao dia *versus* uma vez ao dia, *double dummy* foi aplicado, ou seja, para cada medicamento também foi oferecido seu respectivo placebo. A dosagem foi mantida inalterada nas primeiras quatro semanas para avaliar a resposta dos pacientes em condições estáveis e, quatro semanas após a troca, os pacientes com pontuação da UPDRS II (atividades da vida diária) + III (exame motor) > 15% pior do que no *baseline*, tiveram aumento da dosagem, enquanto para aqueles que sofreram com efeitos colaterais dopaminérgicos, a dose foi reduzida. Uma semana depois, o ajuste da dosagem foi permitido novamente, nos mesmos termos, que permaneceu estável por quatro semanas, até o final da semana nove do estudo duplo-cego.

O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que tiveram sucesso na troca da formulação de pramipexol, definida como nenhuma piora da pontuação UPDRS II + III em > 15% e nenhuma desistência devido a EAs relacionados ao medicamento, com ou sem qualquer ajuste de dosagem, ao final da semana nove. Uma mudança < 15% foi considerada clinicamente não relevante, sendo que uma mudança de 15% do um *baseline* de 25 pontos seria equivalente a 3,5 a 4,0 pontos. Além disso, as diferenças absolutas entre as porcentagens de indivíduos que mudaram com sucesso para LP e as porcentagens que mudaram com sucesso para LI em nove semanas foram testadas para não inferioridade unilateral ao nível de significância de 5%. A não inferioridade foi predefinida como um IC 95% com um limite inferior não superior - 15%.

O principal desfecho secundário de eficácia foi a proporção de pacientes com sucesso na troca já na semana quatro, antes de qualquer alteração de dosagem. A eficácia também foi avaliada pela alteração da pontuação das partes II, III e II + III da UPDRS ao final da semana nove, alteração geral na saúde avaliada com CGI-I e PGI-I, em que foi considerado respondedor ao tratamento os indivíduos com classificações que variam de "inalterado" a "muito melhorado/melhor", e adesão.

As análises de eficácia foram realizadas com dados de todos os pacientes randomizados que tinham um valor basal e pelo menos um valor ao longo do tratamento (conjunto de análise completo ou FAS). O desfecho primário também foi avaliado em pacientes do FAS que não tiveram violações importantes do protocolo (conjunto por protocolo ou PPS).

A segurança foi avaliada pela incidência de EAs e a tolerância pela proporção de desistências devido aos EAs. A sonolência diurna foi medida pela ESS. Na triagem e na semana nove, todos os pacientes responderam a mMIDI para avaliar comportamentos compulsivo, sendo repetida nas semanas quatro e cinco em indivíduos que já apresentavam tais comportamentos no momento da triagem. As análises de segurança incluíram todos os pacientes que tomaram pelo menos uma dose de pramipexol.

Foram incluídos 156 pacientes, sendo 104 no grupo LP e 52 no grupo LI, nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à falta de eficácia do medicamento. As características demográficas e clínicas foram similares entre os grupos.

Ao final do acompanhamento de nove semanas, o sucesso na troca de formulação (FAS) foi obtida por 84,5% dos pacientes no grupo LP (87/103), em comparação com 94,2% para o grupo LI (49/52), com diferença absoluta entre os grupos de -9,76% (IC 95%: -18,81% a 1,66%). No PPS, as taxas foram semelhantes: 85% (85/100) para LP e 93,9% para LI (46/49), com diferença absoluta de -8,88% (IC 95%: -18,08% a 2,98%). Com esses resultados a não inferioridade nesse desfecho não foi alcançada.

Anterior ao fim do estudo, 81,6% dos pacientes no grupo LP (84/103) tiveram sucesso na troca de formulação com dosagem diária inalterada já na semana quatro, em comparação com 92,3% (48/52) do grupo LI, com diferença absoluta entre os grupos de 210,75% (IC 95%: -20,51% a 1,48%). A adesão, baseada na contagem do medicamento do estudo não utilizado, foi de 99,7% na semana nove.

A redução média ajustada (melhoria) de UPDRS II + III ao final da semana nove não diferiu significativamente entre os grupos LP e LI (-1,6 *versus* -0,5; p-valor= 0,2061), ocorrendo o mesmo para a parte II (-0,3 *versus* -0,1; p-valor= 0,4694) e parte III (-1,2 *versus* -0,3; p-valor= 0,1804). Entre os pacientes que tiveram sucesso na troca na semana nove, a redução média ajustada no UPDRS II + III foi maior para LP do que para LI (-2,9 *versus* -0,8, p-valor = 0,0030), enquanto para os pacientes que não tiveram sucesso na troca para LP (16/103), o aumento médio ajustado foi de 6,8 (comparado com 8,8 para os 3/52 que mudaram sem sucesso para LI).

Ao final de nove semanas, a proporção de respondedores ao tratamento segundo CGI-I não diferiu significativamente entre LP e LI (87,4% *versus* 78,8%; p-valor= 0,1623), bem como para a proporção de respondedores segundo PGI-I (81,6% *versus* 71,2%; p-valor= 0,1299).

Em relação à segurança geral dos tratamentos, 36,5% dos pacientes do grupo LP (38/104) e 30,8% do grupo LI (16/52) relataram EAs, sendo que para 15,4% do grupo LP (16/104) e 11,5% do grupo LI (6/52) relataram EAs considerados relacionados ao medicamento. Entre os 16 pacientes que não tiveram sucesso na troca para LP, seis (37,5%) sofreram EAs, mas nenhuma mudança para LP foi malsucedida devido a algum EAs (Tabela 22).

**Tabela 22. Eventos adversos.**

	LP	LI
Nº de pacientes tratados (%)	104 (100)	52 (100)
Nº de pacientes com EAs (%) <sup>1</sup>	38 (36,5)	16 (30,8)
Fadiga	4 (3,8)	2 (3,8)
Dor de cabeça	3 (2,9)	2 (3,8)
Sonolência	3 (2,9)	1 (1,9)
Náusea	2 (1,9)	2 (3,8)
Ansiedade	1 (1)	2 (3,8)
Edema periférico	1 (1)	2 (3,8)
EAs relacionados ao medicamento (%) <sup>2</sup>	16 (15,4)	6 (11,5)
Sonolência	3 (2,9)	1 (1,9)
Fadiga	3 (2,9)	1 (1,9)
Náusea	2 (1,9)	1 (1,9)
Edema periférico	1 (1)	2 (3,8)

Fonte: adaptado de Rascol, 2010. (58) <sup>1</sup>Relatado por  $\geq 2\%$  de qualquer grupo durante o tratamento duplo-cego.

<sup>2</sup>Relatado por  $\geq 2$  pacientes em cada grupo durante o tratamento duplo-cego. EAs: eventos adversos; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata.

Comportamentos compulsivos foram observados em um paciente tratado com LI (aumento da libido), enquanto um paciente do grupo LP relatou compra compulsiva na semana quatro, porém não confirmado pelo mMIDI. A sonolência diurna se manteve sem importantes alterações, com média basal (DP) de 7,5 (4,7) para o grupo ER que diminuiu (melhorou) para 7,0 (4,9) na semana nove, comparado a média basal de 7,2 (4,3) do grupo IR, que aumentou para 7,3 (4,8).

Em conclusão, não foi demonstrada a não inferioridade em relação a troca das formulações, porém, mais de 80% dos pacientes com DP inicial tiveram sucesso na troca para a formulação LP durante a noite.

### **Schapira, 2011 - NCT00466167**

Schapira *et al.*, 2011 (60) conduziram um ECR de fase III duplo-cego com objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de pramipexol LP e pramipexol LI comparados ao placebo no tratamento de pacientes com DP avançada que apresentam flutuações motoras com uso de levodopa.

Para isso, foram incluídos pacientes que tinham idade  $\geq 30$  anos, que haviam sido diagnosticados com DPI há pelo menos dois anos, e que no “tempo *on*” da doença o paciente fosse classificado como estágio 2 a 4 de Hoehn & Yahr. Estes pacientes deveriam estar em tratamento com levodopa (mais um inibidor da dopa-descarboxilase com ou sem o inibidor da catecol-O-metiltransferase entacapona) em uma dosagem otimizada inalterada ao menos por quatro semanas, antes do início do estudo, além de apresentar flutuações motoras ( $\geq 2$  horas cumulativas de folga diária durante as horas de vigília, em dois dias consecutivos). Não foi permitido uso de nenhum agonista da dopamina nas quatro semanas anteriores, porém, o uso contínuo de outros agentes antiparkinsonianos foi permitido, desde que a dosagem não tivesse sido alterada durante as quatro semanas anteriores e permanecesse inalterada. Foram excluídos pacientes com síndrome parkinsoniana atípica.

Os pacientes foram aleatoriamente randomizados (1:1:1) para receber tratamento com placebo, pramipexol LP ou pramipexol LI. A dosagem duplo-cega de cada paciente foi titulada nas primeiras semanas, e então entraram em fase de manutenção de até 26 semanas na dosagem otimizada, administrada como 0,375, 0,75, 1,5, 2,25, 3,0, 3,75 ou 4,5 mg uma vez ao dia para a formulação de LP e 0,125, 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25 ou 1,5 mg três vezes ao dia para a formulação de LI. Para garantir o duplo-cego, todos os pacientes receberam quatro tratamentos por dia: o grupo tratado com pramipexol LP recebeu o medicamento pela manhã mais placebo de LI três vezes ao dia, o grupo tratado com pramipexol LI recebeu o medicamento três vezes ao dia, mais um placebo de LP pela manhã. Ao longo do estudo, 16 visitas de avaliação foram realizadas: uma para triagem, uma no *baseline*, sete visitas durante a titulação, seis visitas durante a manutenção (a redução da dosagem de levodopa foi permitida apenas em pacientes

que apresentaram eventos adversos dopaminérgicos neste período) e uma para acompanhamento (na semana 34).

O desfecho primário de eficácia foi a mudança da pontuação nas subescalas II (atividades da vida diária) e III (exame motor) da UPDRS, a partir do *baseline*. O desfecho secundário principal foi a mudança no “tempo *off*” (como uma porcentagem das horas de vigília), enquanto os demais desfechos secundários incluíram a mudança no “tempo *on*” (sem discinesia, com discinesia não problemática e com discinesia problemática); “tempo *on*” bom foi definido como “tempo *on*” sem apresentar discinesia ou com discinesia não problemática; taxas de respondedores nas escalas CGI-I e PGI-I; taxa de respondedores pela UPDRS II + III (definida por  $\geq 20\%$  de melhora); pontuação da parte I (mentalidade, comportamento e humor), II, III e IV (complicações da terapia) do UPDRS; e avaliação da QV por meio do PDQ-39. Também foram avaliados os desfechos de segurança, que incluíram o ESS e o mMIDI. Serão reportados os resultados de pramipexol LP e LI, o estudo não foi desenhado para demonstrar não inferioridade.

Foram incluídos 517 pacientes, sendo 161 no grupo pramipexol LP e 172 no grupo pramipexol LI, porém, somente dados de 98,1% destes pacientes foram passíveis de análise de eficácia ao final da semana 18 do estudo e 395 pacientes foram incluídos nas análises de 33 semanas. As características clínicas e demográficas dos pacientes no *baseline* foram similares entre os grupos, exceto para o grupo pramipexol LI, cuja duração média e gravidade da DP na fase *off* foram um pouco maiores do que no outro grupo, embora os valores de UPDRS durante a fase *on* tenham sido semelhantes entre os grupos.

No conjunto de análise completa (FAS) de 18 semanas, que incluiu todos os pacientes que receberam pramipexol e forneceram pelo menos um dado de eficácia pós-*baseline*, a melhoria na UPDRS II + III foi similar numericamente para as duas apresentações de pramipexol. A redução média ajustada (melhoria) na pontuação UPDRS II + III foi de -11,0 para pramipexol LP e de -12,8 para pramipexol LI. No PPS, as reduções médias ajustadas foram de -12,8 na LP e -13,6 na LI. No FAS, a diminuição das horas de sintomas parkinsonianos diminuiu de forma semelhante entre as duas apresentações, o “tempo *off*” diminuiu em uma média ajustada de -2,1 horas/dia para pramipexol LP e -2,5 horas/dia para pramipexol LI. (Tabela 23).

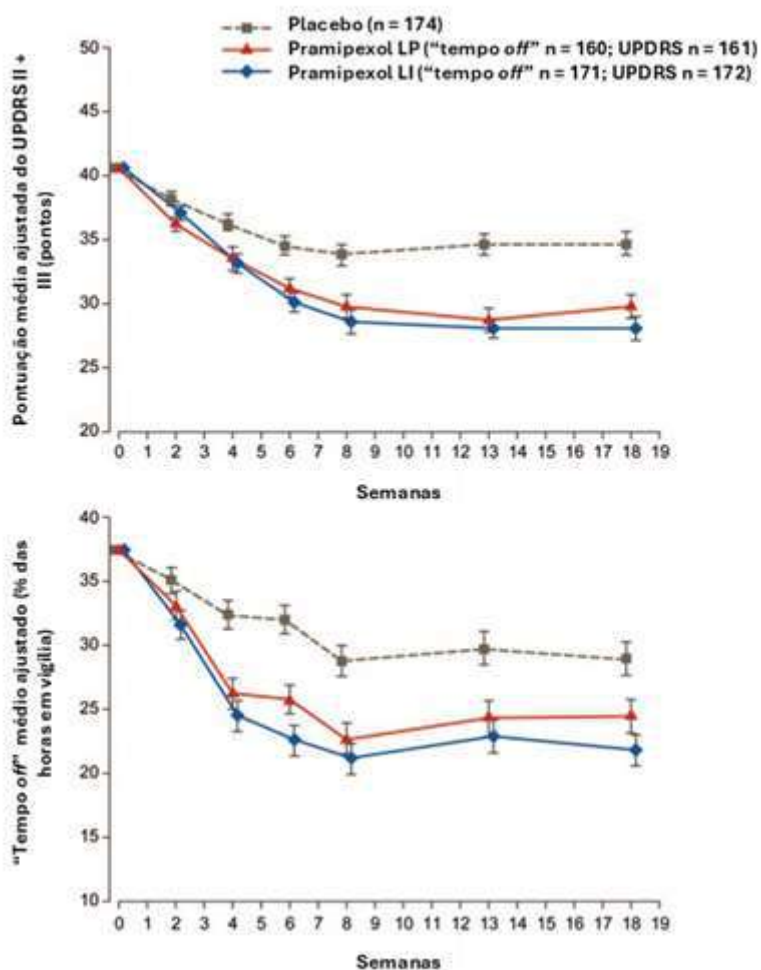
#### **Tabela 23. Análises de eficácia em 18 semanas.**

Desfechos	Pramipexol LP	Pramipexol LI
CGI-I		
N° (FAS)	160	169
Taxa de respondedores, %	48,8 (0,0037)	52,1 (0,0002)
PGI-I		
N° (FAS)	161	172
Taxa de respondedores, %	37,3 (0,0554)	44,2 (0,0005)
PGI-I (início das manhãs livre de sintomas)		
N° (FAS)	135	146
Taxa de respondedores, %	34,8 (0,0024)	40,4 (< 0,0001)
UPDRS		
N° (FAS)	161	172
Taxa de respondedores II + III, %	64 (< 0,0001)	68,6 (< 0,0001)
Parte I, mudança mediana ajustada, %	0,0 (0,1492)	0,0 (0,9722)
Parte II (média <i>on/off</i> ), mudança média ajustada, %	-2,7 (0,0455)	-3,6 (< 0,0001)
Parte II ( <i>off</i> ), mudança média ajustada, %	-3,8 (0,0193)	-4,7 (< 0,0001)
Parte III ( <i>on</i> ), mudança média ajustada, %	-8,3 (< 0,0001)	-9,2 (< 0,0001)
Parte IV, mudança média ajustada, %	-0,8 (0,2768)	-0,9 (0,1752)
"Tempo <i>on</i> " (bom#)		
N° (FAS)	160	171
Mudança média absoluta ajustada, pontos percentuais	14,1 (0,0191)	16,6 (0,0002)
PDQ-39		
N° (FAS)	149	165
Mudança média ajustada	-9,1 (0,2338)	-13,1 (0,0038)

Fonte: adaptado de Schapira, 2011. (60) #Sem discinesia ou com discinesia não problemática. LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; CGI-I: *Clinical Global Impression-Improvement*; FAS: conjunto de análise completa; PGI-I: *Patient Global Impression-Improvement*; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; PDQ-39: *39-item Parkinson Disease Questionnaire*.

Em relação às proporções do “tempo off” diário, as diminuições foram de -13,3% para pramipexol LP e -15,9% pontos absolutos para pramipexol LI. No PPS, as diminuições médias ajustadas do “tempo off” diário foram de -2,1 para LP e -2,5 horas/dia para LI. Para a pontuação UPDRS II + III e a porcentagem de “tempo off” no FAS, ambas as formulações tiveram valores semelhantes entre si a partir da segunda semana (Figura 4). Além destes, melhora significativa nos sintomas off matinais pela PGI-I também foram observadas na semana 18 (Tabela 23).

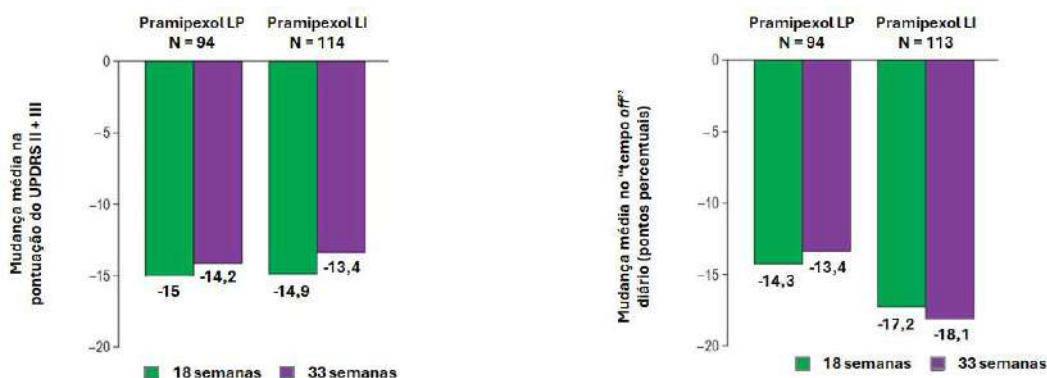
Figura 4. Alteração da UPDRS II + III e porcentagem diária de “tempo off” ao longo do estudo.



Fonte: adaptado de Schapira, 2011. (60) UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Na semana 33, 308 pacientes tiveram pontuação UPDRS II + III avaliável; no grupo pramipexol LP a diferença UPDRS II + III foi de 5,3%, e a diferença no “tempo off” foi de 6,3%. Para o grupo pramipexol LI as diferenças foram de 10,1% e -5,2%, respectivamente. (Figura 5).

**Figura 5. Mudança de 18 e 33 semanas em relação ao valor basal na pontuação UPDRS II + III e na porcentagem diária de “tempo off”.**



Fonte: adaptado de Schapira, 2011. (60) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Pramipexol LP causou qualquer tipo de EAs em porcentagem de pacientes (54,9%) a partir da semana 18, enquanto esse valor foi numericamente maior para aqueles tratados com pramipexol LI (64%) (Tabela 24). De modo geral, a frequência de EAs, considerando tanto as categorias quanto o tipo médico, foram semelhantes entre os grupos.

**Tabela 24. Análises de segurança em 18 semanas.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
N° de tratados	164	175
EAs por categoria, n° (%)		
Qualquer	90 (54,9)	112 (64)
Grave	10 (6,1)	11 (6,3)
Sério	5 (3)	7 (4)

Relacionado ao medicamento	62 (37,8)	78 (44,6)
Levou a descontinuação	8 (4,9)	8 (4,6)
EAs por tipo, n° (%)		
Discinesia	27 (16,5)	32 (18,3)
Sonolência	18 (11)	24 (13,7)
Náusea	18 (11)	20 (11,4)
Constipação	11 (6,7)	10 (5,7)
Dor de cabeça	11 (6,7)	7 (4)
Alucinação	9 (5,5)	9 (5,1)
Tontura	8 (4,9)	18 (10,3)
Vômito	2 (1,2)	10 (5,7)

Fonte: adaptado de Schapira, 2011. (60) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; EAs: eventos adversos.

Em relação ao ESS, a alteração média (*baseline* até semana 18) na pontuação foi de 0,2 para o grupo pramipexol LP e 0,1 para o grupo de pramipexol LI. As avaliações físicas e os valores laboratoriais não alteraram de forma clinicamente significativa para este mesmo período e nenhuma diferença clinicamente relevante entre os grupos foi observada.

Quando questionados sobre comportamento compulsivo, dois pacientes tratados com pramipexol LP relataram comportamento sexual compulsivo e um relatou compra compulsiva, enquanto dois pacientes em uso de pramipexol LI (1,1% de 175) relataram jogo patológico. Durante as visitas, um paciente tomando pramipexol LP relatou início repentino de sono, ocorrendo o mesmo em dois pacientes em uso de pramipexol LI.

Os autores concluíram que pramipexol LP simplifica os regimes de tratamento medicamentoso da DPI, mantendo o controle dos sintomas com segurança e tolerabilidade, da mesma forma observada para a formulação de LI.

## Poewe, 2011 - NCT00479401

Poewe *et al.*, 2011 (59) conduziram um ECR de fase III duplo-cego com objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de pramipexol LP em comparação com pramipexol LI, no tratamento de pacientes com DP na fase inicial.

Foram incluídos pacientes com  $\geq 30$  anos e diagnóstico de DP nos últimos cinco anos, apresentando bradicinesia e tremor ou rigidez em repouso, em estágio 1 a 3 da escala Hoehn & Yahr, e que atingiram um nível de incapacidade clínica que exigia o início ou aumento da terapia dopaminérgica. O tratamento atual com anticolinérgicos antiparkinsonianos, inibidores da monoamina oxidase B, amantadina ou bloqueadores não impediu a inclusão dos pacientes, desde que a dose tivesse sido mantida estável por pelo menos quatro semanas. Além disso, terapia anteriores com levodopa ou agonista da dopamina também foram permitidas, caso tivessem sido descontinuadas a pelo menos três meses antes da randomização. Foram excluídos pacientes com síndrome parkinsoniana atípica.

Os pacientes foram randomizados (2:2:1) para receber pramipexol LP, pramipexol LI ou placebo correspondente de forma duplo-cega. Durante a titulação de sete semanas, a dose do medicamento foi aumentada semanalmente conforme tolerado, para um nível de resposta considerado satisfatório pelo investigador e no qual os pacientes se classificaram como pelo menos "um pouco melhores" na escala PGI-I, para então entrarem na fase de manutenção de até 26 semanas com este nível de dose. Para garantir o cegamento do estudo, duplo-*dummy* foi aplicado: os pacientes no grupo LP receberam o medicamento ativo pela manhã mais placebo de LI três vezes por dia (manhã, almoço e noite), enquanto no grupo LI os pacientes receberam o medicamento ativo três vezes por dia (manhã, almoço e noite) mais placebo de LP pela manhã. Levodopa adjuvante foi permitido como resgate para aqueles que apresentaram aumento do parkinsonismo durante a fase de manutenção, entretanto, seus dados de eficácia foram censurados após a última avaliação antes do resgate com levodopa.

O desfecho primário de eficácia foi a mudança (*baseline* até semana 33) na pontuação da UPDRS II (atividades da vida diária) + III (função motora). Foi adotada a margem de inferioridade de -3 pontos na pontuação UPDRS II + III e a não inferioridade seria confirmada se o limite inferior do IC 95% da diferença entre os grupos fosse maior que -3. Os principais desfechos secundários foram as taxas de respondedores das escalas PGI-I e CGI-I (respondedor foi definido como muito ou muito melhores/melhorados), a taxa de respondedores UPDRS II + III (com os respondedores definidos por  $\geq 20\%$  de melhora da pontuação inicial); pontuações UPDRS I, II e III

separadamente; e QV avaliada pelo PDQ-39 e EQ-5D. Também foram avaliados desfechos de segurança, incluindo avaliação pelo ESS e mMIDI e adesão. Serão reportados os resultados da comparação de Pramipexol LP *versus* LI.

Todos os pacientes tratados que receberam pelo menos uma dose do medicamento e forneceram pelo menos uma avaliação pós-*baseline* foram incluídos no conjunto de análise completa (FAS). Neste conjunto, as análises de eficácia excluíram avaliações realizadas após levodopa de resgate, considerando somente a última pontuação de avaliação de eficácia antes de levodopa. Já o conjunto por protocolo (PPS) incluiu todos os pacientes FAS que não tiveram violações importantes do protocolo que pudessem prejudicar a avaliação de eficácia e, portanto, excluiu todos os pacientes que necessitaram de resgate com levodopa.

Após a triagem, 539 pacientes foram incluídos no estudo, e receberam pelo menos um dose de pramipexol LP (n = 223) e pramipexol LI (n = 213) ou placebo (n = 103). Deste total, FAS envolveu 523 pacientes (97%) e PPS incluiu 443 pacientes (82,2%). As características demográficas dos pacientes foram similares entre os grupos. A adesão foi quantificada pela proporção de pacientes dentro de 80% a 120% da dosagem total correta, conforme contagem do medicamento devolvido: 97,4% dentre todos os tratados, Q97,3% no grupo LP e 96,2% no LI.

Os resultados do desfecho primário demonstraram a não inferioridade de pramipexol LP comparado à LI. A pontuação UPDRS II + III em 33 semanas teve redução média ajustada de -8,2 para LP e -8,7 para LI, cuja diferença foi de -0,5 (IC 95%: -2,3 a 1,3). No PPS, essas reduções foram de -8,5 e -9,4, respectivamente, com diferença de -0,9 (IC 95%: -2,7 a 0,9). Em todas as análises os IC 95% estavam dentro do limite que estabelece a não inferioridade de pramipexol LP comparado à LI.

As pontuações do PDQ-39 diminuíram em -3,8 (LP) e -6,5 (LI), enquanto as alterações observadas no EQ-5D não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 25).

**Tabela 25. Resultados de eficácia na semana 33 (FAS com dados de resgate com levodopa censurado).**

	Pramipexol LP (n = 213)	Pramipexol LI (n = 207)
UPDRS II + III, alteração média ajustada da pontuação (IC 95%) <sup>1</sup>	-8,2 (-9,5 a 6,9)	-8,7 (-10,1 a -7,4)

Taxa de respondedores UPDRS II + III, %	66,7	63,8
UPDRS I, alteração média (Q1, Q3) <sup>1</sup>	0,0 (-1,0 a 0,0)	0,0 (-1,0 a 0,0)
UPDRS II, alteração média ajustada (IC 95%)	-2,1 (-2,5 a -1,6)	-2,4 (-2,8 a -1,9)
UPDRS III, alteração média ajustada (IC 95%)	-6,1 (-7,1 a -5,1)	-6,4 (-7,4 a -5,4)
PDQ-39, alteração média ajustada (IC 95%)	-3,8 (-5,9 a -1,8)	-6,5 (-8,6 a -4,5)
EQ-5D VAS, alteração média ajustada (IC 95%)	4,2 (1,5 a 7)	5,9 (3,2 a 8,7)
Taxa de respondedores CGI-I, %	41,4	45,1
Taxa de respondedores PGI-I, %	34,4	32,4

Fonte: adaptado de Poewe, 2011. (59) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; IC: intervalo de confiança; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil; PDQ-39: *39-item Parkinson Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; VAS: escala visual analógica.

EAs ocorreram em pacientes de todos os grupos de estudo (Tabela 26). Os EAs graves, sérios e que levaram à descontinuação no estudo foram relatados por pacientes dos dois grupos.

**Tabela 26. Eventos adversos ocorridos ao longo de 33 semanas de tratamento.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
N° de pacientes	223	213
Total de descontinuações, n° (%)	49 (22)	37 (17,4)
EAs por categoria, n° (%)		
Qualquer	189 (84,8)	172 (80,8)
Grave	12 (5,4)	11 (5,2)
Sério	16 (7,2)	11 (5,2)
Relacionado ao medicamento	141 (63,2)	134 (62,9)
Levou a descontinuação	24 (10,8)	20 (9,4)

EAs por tipo, n° (%)		
Sonolência	81 (36,3)	70 (32,9)
Náusea	48 (21,5)	51 (23,9)
Constipação	32 (14,3)	25 (11,7)
Tontura	26 (11,7)	25 (11,7)
Boca seca	12 (5,4)	8 (3,8)

Fonte: adaptado de Poewe, 2011. (59) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; EAs: eventos adversos.

As pontuações médias da ESS aumentaram em 1,8 para pramipexol LP e 1,2 para pramipexol LI, permanecendo abaixo do limite de sonolência patológica ( $\leq 10$ ) (Tabela 27).

**Tabela 27. Resultados da *Epworth Sleepiness Scale*.**

	Pramipexol LP	Pramipexol LI
<i>Baseline</i>		
N° de pacientes	223	213
Pontuação média (DP)	5,6 (3,5)	5,8 (3,7)
Semana 33		
N° de pacientes	213	207
Pontuação média (DP)	7,3 (4,9)	7 (4,8)
Alteração média (DP)	1,8 (4,7)	1,2 (4)

Fonte: adaptado de Poewe, 2011. (59) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DP: desvio padrão.

Transtornos compulsivos foram vividos por oito pacientes no geral: três pacientes no grupo LP sofreram com jogo patológico e um com compra compulsiva, enquanto outro relatou comportamento anormal (verificação e lavagem compulsivas); no grupo LI, um paciente relatou compra compulsiva, outro comportamento sexual compulsivo e um terceiro para ambos os comportamentos anormais.

Em suma, o tratamento de 33 semanas com pramipexol LP foi não inferior à atual formulação de LI três vezes ao dia, quanto a melhora da função motora, como também por apresentar perfil de tolerabilidade semelhante.

### **Mizuno, 2012 - NCT00560508**

Mizuno *et al.*, 2012 (61) conduziram um ECR duplo-cego, duplo-*dummy*, com objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de pramipexol LP no tratamento de pacientes com DP avançada em comparação com pramipexol LI, além de investigar a eficácia e segurança da substituição da formulação LI para a LP, durante uma noite.

Neste estudo foram incluídos pacientes com diagnóstico de DP, incluindo de fase inicial ( $\leq 40$  anos de idade), que apresentavam estágio II-IV de Hoehn e Yahr modificado, e estavam recebendo terapia com levodopa em dose estável por  $\geq 4$  semanas. Além disso, deveriam apresentar ao menos um problema comum relacionado à levodopa ou condição clínica subótima devido à dosagem subótima de levodopa prescrita, em decorrência de EAs, ou preferência do paciente e/ou médico por dosagem mais baixa. Tratamentos concomitantes com medicamentos antiparkinsonianos foram permitidos, desde que o paciente estivesse em dose estável por no mínimo quatro semanas antes do início do estudo. Foram excluídos pacientes com síndrome parkinsoniana.

O estudo seguiu uma fase de triagem de uma a quatro semanas, seguida por 12 semanas de tratamento duplo-cego, e finalizando com uma fase de ajuste de dose de quatro semanas, conduzido de modo aberto. Após a triagem, os pacientes foram randomizados (1:1) para receber tratamento com pramipexol LP ou placebo correspondente, uma vez ao dia, ou pramipexol LI ou placebo correspondente, duas vezes ao dia. A troca de formulação durante a noite teve início após a semana 12 para todos os pacientes que concluíram com sucesso o tratamento, e nas semanas seguintes. A partir desse ponto, todos os pacientes passaram a usar o pramipexol LP.

Não foram estabelecidos desfechos primários neste ECR, além disso, o estudo não teve poder estatístico para detectar a não inferioridade formal entre as formulações de pramipexol LP e LI. Contudo, foram avaliados parâmetros secundários de eficácia descritivamente para estabelecer a não inferioridade nominal dos tratamentos, e incluíram: alteração (*baseline* até o final do tratamento na semana 12) na pontuação total da UPDRS II + III; porcentagem de “tempo *off*”, “tempo *off*” real, porcentagem de “tempo *on*” sem discinesia incômoda durante as horas de

vigília, taxas de respondedores e mudanças nas pontuações do CGI-I e PGI-I e a taxa de resposta para a pontuação total do UPDRS II + III nas semanas um, três, cinco e 12 pós início do tratamento. Os efeitos da troca de pramipexol LI para LP foram avaliados, considerando a mudança da semana 12 para a semana 16 na pontuação total do UPDRS II + III e porcentagem de pacientes sem piora dessa pontuação em mais de 15%. Também foram avaliados desfechos de segurança, incluindo a escala ESS.

No total, 112 pacientes foram randomizados para receber tratamento com pramipexol LP (n = 56) ou LI (n = 56). Destes pacientes, 104 completaram as doze semanas de tratamento (51 no grupo LP e 53 no grupo LI), e todos seguiram para a fase seguinte de troca de formulação para LP até o final das quatro semanas de ajuste de dose, exceto por um paciente do grupo LP que foi retirado do estudo devido ao controle inadequado do *wearing-off*<sup>11</sup>. As características demográficas e clínicas dos pacientes foram similares entre os grupos, tanto no *baseline* quanto na fase de ajuste da dose.

Ambos os tratamentos proporcionaram melhorias significativa e similares em diferentes desfechos de eficácia ao final do tratamento de 12 semanas (Figura 6). A melhora do estado de geral do paciente foi evidenciado pela redução significativa na pontuação total do UPDRS II + III (p-valor < 0,0001 para ambos os tratamentos), pelas reduções nas porcentagens de “tempo *off*” durante as horas de vigília, diminuições no “tempo *off*” médio durante as horas de vigília, além da porcentagem de “tempo *on*” sem discinesia incômoda.

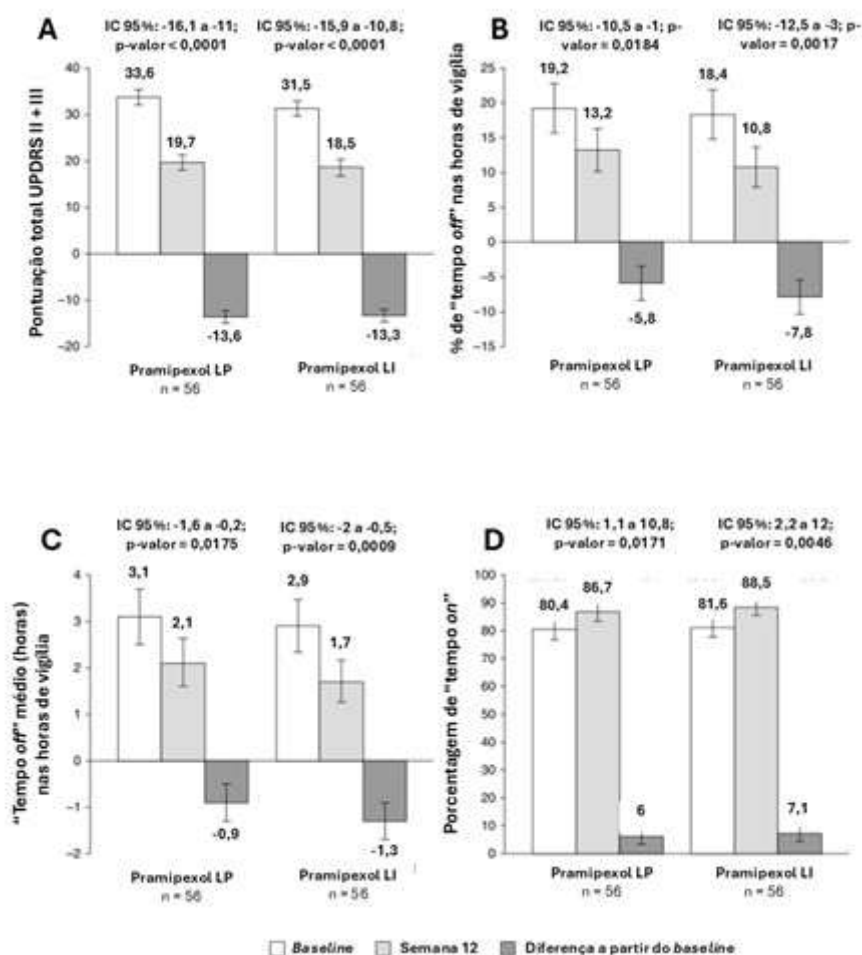
As proporções de respondedores aos tratamentos segundo UPDRS II + III foram de 78,6% (44/56) com pramipexol LP e 82,1% (46/56) com LI, sem diferença significativa. De forma similar, as taxas de resposta para CGI-I e PGI-I não diferiram entre os grupos de tratamento (48,2% e 33,9% com pramipexol LP e 50,0% e 33,9% com LI, respectivamente).

Após a troca de formulação, a alteração média (IC 95%) na pontuação total do UPDRS II + III foi de -2,2 (-3,4 a -1,0) entre os pacientes que permaneceram com LP e de -0,2 (-1,4 a 0,9) para os pacientes trocados de LI. As proporções de pacientes com sucesso na troca foram de 78,4% (40/51) no grupo que permaneceu com LP e 83,0% (44/53) no grupo trocado de LI, enquanto as proporções de pacientes com sucesso na troca que não necessitaram de ajuste da dose foram de 74,5% (38/51) no grupo de pramipexol LP e 75,5% (40/53) no grupo de pramipexol LI.

---

<sup>11</sup> Este fenômeno surge na fase moderada da DP, onde há encurtamento do efeito de levodopa e o paciente percebe diminuição da eficácia da medicação e piora clínica. Assim, antecipa a última tomada da medicação devido ao surgimento dos sintomas motores e/ou não motores. (89)

Figura 6. Alterações médias dos desfechos secundários de eficácia para o conjunto de análise completo.



Fonte: adaptado de Mizuno, 2012. (61) As três colunas da esquerda de cada gráfico reúnem dados do grupo LP (n = 56) e as três colunas da direita dados do grupo LI (n = 56). UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; IC: intervalo de confiança.

No período de tratamento, 47 pacientes (83,9%) de cada grupo relataram ao menos um EAs, sendo a maioria de grau leve a moderado em ambos os grupos (Tabela 28). A taxa de EAs relacionados ao medicamento foram similares entre os grupos e nenhuma relação significativa entre dose e incidência de EAs foi observada. Na fase de ajuste da dose, 40,4% reportaram ao menos um EAs, porém, nenhuma descontinuação devido a um EAs ocorreu em ambos os grupos.

**Tabela 28. EAs relatados em 12 semanas de tratamento.**

EAS	Pramipexol LP (n = 56)	Pramipexol LI (n = 56)	Total (n = 112)
Qualquer EAs, n° (%)	47 (83,9)	47 (83,9)	94 (83,9)
EAs por categoria, n° (%)			
Leve	33 (58,9)	35 (62,5)	68 (60,7)
Moderado	13 (23,2)	10 (17,9)	23 (20,5)
Grave	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (2,7)
Relacionado ao medicamento	34 (60,7)	35 (62,5)	69 (61,6)
Levou a descontinuação	3 (5,4)	3 (5,4)	6 (5,4)
Sério	1 (1,8)	3 (5,4)	4 (3,6)
EAs por tipo, n° (%) <sup>1</sup>			
Sonolência	14 (25)	18 (32,1)	32 (28,6)
Náusea	7 (12,5)	8 (14,3)	15 (13,4)
Constipação	4 (7,1)	8 (14,3)	12 (10,7)
Tontura	8 (14,3)	3 (5,4)	11 (9,8)
Alucinação visual	6 (10,7)	5 (8,9)	11 (9,8)

Fonte: adaptado de Mizuno, 2012. (61) <sup>1</sup>Descritos os tipos mais frequentes entre os grupos. EAs: eventos adversos.

A pontuação média (DP) da ESS no *baseline* foi de 5,6 (4,4) no grupo tratado com pramipexol LP e 5,0 (3,5) no grupo de pramipexol LI, enquanto ao final da fase de tratamento, a pontuação foi

de 4,9 (4,1) no grupo LP e 5,4 (4,0) no grupo LI. As alterações médias (DP) da ESS foram mínimas em ambos os grupos, de -0,4 (2,8) com LP e 0,4 (3,5) com LI.

A conclusão dos autores foi de que pramipexol LP foi seguro, tolerável e eficaz, semelhante ao pramipexol LI, em uma dose média diária comparável, indicando consistência dos efeitos clínicos entre as duas formulações. Além disso, as altas porcentagens de pacientes que tiveram sucesso com a troca de formulação e de pacientes que não necessitaram de ajuste da dose reforçam a consistência dessas formulações.

### **Wang, 2014**

Wang *et al.*, 2014 (65) conduziram um ECR duplo-cego *double dummy* com o objetivo de avaliar a não inferioridade de pramipexol LP em comparação com a versão LI, no tratamento de pacientes com DPI.

Para isso, pacientes com diagnóstico de DPI na fase inicial e avançada a pelo menos dois anos, com idade  $\geq 30$  anos no momento do diagnóstico, estágio 2-4 de Hoehn e Yahr (modificada) no “tempo *on*”. Pacientes em uso de levodopa ou levodopa/entacapona, a dose deveria ser otimizada e estável por pelo menos quatro semanas antes do início, e caso os pacientes apresentassem flutuações motoras durante levodopa, o “tempo *off*” durante a vigília não poderia ser mais do que seis horas diárias durante dois dias consecutivos antes do início do estudo.

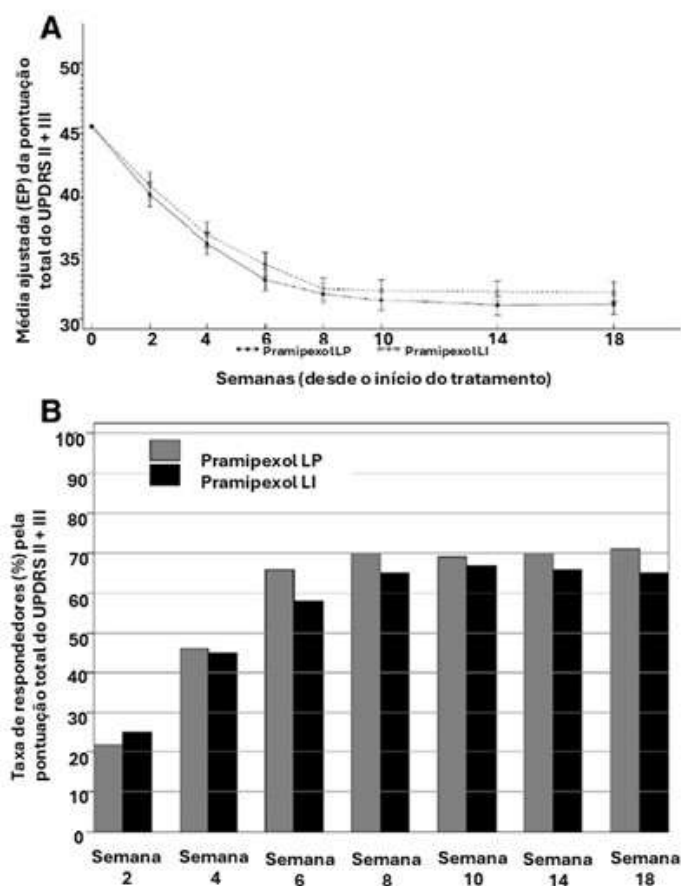
Após a triagem, os pacientes foram randomizados em bloco (1:1) para receber tratamento com pramipexol LP ou LI por um período total de 18 semanas. O desfecho primário compreendeu a avaliação dos sintomas da DPI pelo UPDRS II + III no “tempo *on/off*”, tendo como resposta ao tratamento uma diminuição de pelo menos 20% na pontuação. O estado geral dos pacientes foi avaliado pelo CGI-I e PGI-I. Por fim, a segurança foi avaliada com base na frequência e severidade dos EAs.

De 475 pacientes incluídos no estudo, 234 foram tratados com pramipexol LP e 239 receberam pramipexol LI. As características clínicas e demográficas destes pacientes foram similares no *baseline*.

Os pacientes de ambos os grupos tiveram melhora geral da DPI ao longo do estudo, que ficou bem evidente a partir da sexta semana (Figura 7). A alteração média ajustada (EP) do UPDRS II

+ III do *baseline* até a semana 18 foi de -13,81 (0,655) para pramipexol LP e de -13,05 (0,643) para LI (diferença média de 0,8 [IC 95%: -1,047 a 2,566]). Esses resultados apontaram a não inferioridade de LP em relação a LI. A taxa de respondedores do UPDRS II + III ao tratamento aumentou concomitantemente, sendo que na semana 18, foi de 71,9% no grupo LP e de 65,3% para LI (Figura 7).

Figura 7. Alteração da pontuação no UPDRS II + III.

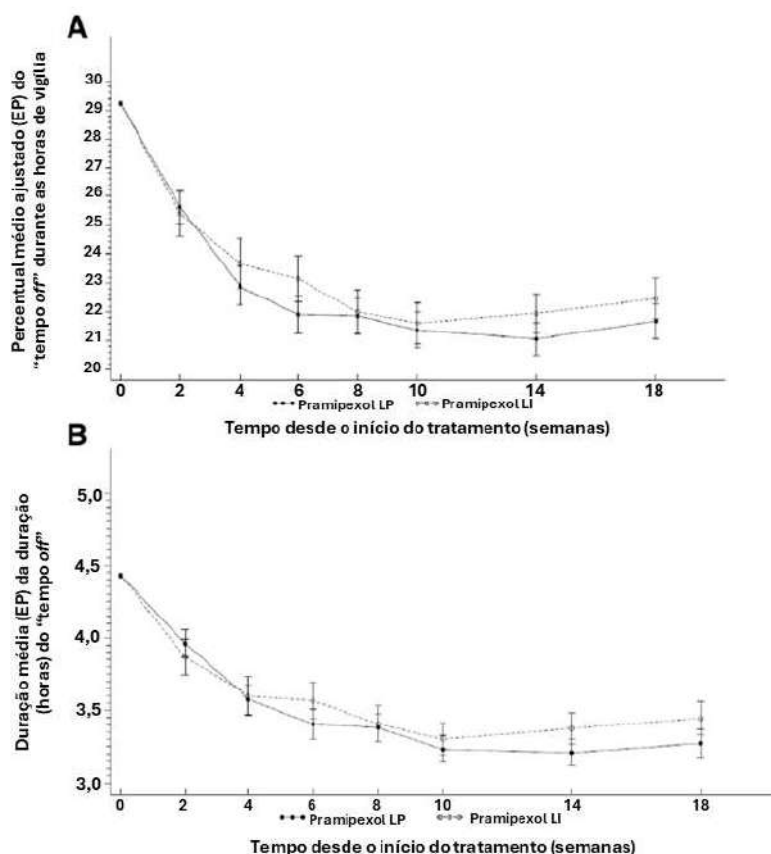


Fonte: adaptado de Wang, 2014. (65) LP: liberação prolongada; LI: liberação.

A porcentagem do “tempo *off*” durante as horas de vigília para aqueles com a doença avançada diminuiu ao final do estudo para ambos os grupos (sem diferença significativa de superioridade),

com alteração média (ANCOVA) de -6,96 (1,51) para LP e de -7,4 (1,54) para LI, e alteração média da duração do “tempo off” de -1 (0,23) horas para LP e de -1,1 (0,23) horas para LI. A taxa de respondedores foi similar entre os grupos, 52,7% no LP e 55,7% no LI (Figura 8).

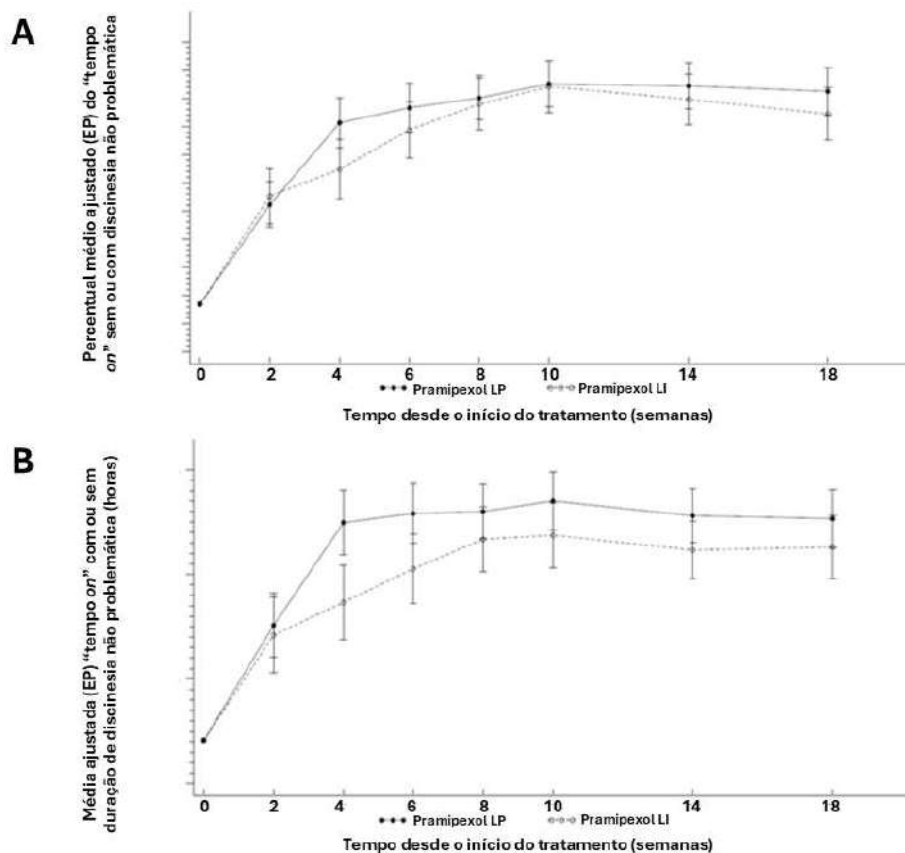
**Figura 8. Redução do “tempo off” em pacientes com DPI avançada.**



Fonte: adaptado de Wang, 2014. (65) LP: liberação prolongada; LI: liberação.

A porcentagem/duração média ajustada de “tempo on” sem discinesia aumentou em ambos os grupos, de 7,0%/1,0 h para LP e 4,3%/0,5 h para LI. A alteração média da porcentagem média de “tempo on” sem discinesia ou com discinesia não problemática foi de 6,86 (1,57) para LP e 7,48 (1,60) para LI, a alteração do “tempo on” sem discinesia ou com discinesia não problemática foi de 1,0 (0,26) horas para ambos os grupos (Figura 9).

Figura 9. Alterações no “tempo on” ao longo do estudo.



Fonte: adaptado de Wang, 2014. (65) LP: liberação prolongada; LI: liberação.

As taxas de resposta geral para CGI-I e PGI-I aumentaram nas primeiras semanas, se mantendo estáveis a partir da semana seis, sendo que ao final do estudo (semana 18), as respostas foram semelhantes, sem diferença significativa (52,2% para LP e 53,8% para LI).

Os EAs foram menos incidentes no grupo LP (68,8%) comparado a LI (73,6%), ocorrendo o mesmo entre os pacientes com a doença avançada (LP: 67,9% e LI: 77,4%) (Tabela 29).

Tabela 29. Eventos adversos.

	Pramipexol LP (n = 234)	Pramipexol LI (n = 239)	Total (n = 473)
Nº (%) de pacientes com qualquer EAs	161 (68,8)	176 (73,6)	337 (71,2)
Grave	5 (2,1)	9 (3,8)	14 (3)

<b>Relacionado ao medicamento</b>	117 (50)	126 (52,7)	243 (51,4)
<b>Levou a descontinuação</b>	11 (4,7)	12 (5)	23 (4,9)
<b>Sério</b>	6 (2,6)	13 (5,4)	19 (4)
<b>Sonolência</b>	51 (21,8)	35 (14,6)	86 (18,2)
<b>Náusea</b>	20 (8,5)	17 (7,1)	37 (7,8)
<b>Hipotensão</b>	1 (0,4)	5 (2,1)	6 (1,3)

Fonte: adaptado de Wang, 2014. (65) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; EAs: eventos adversos.

Os autores concluíram que pramipexol LP foi não inferior ao pramipexol LI, sendo que ambas as formulações foram seguras e bem toleradas pelos pacientes, além de serem eficazes no tratamento da DPI inicial e avançada.

### Análises de extensão

#### **Schapira, 2013**

Schapira *et al.*, 2013 (63) conduziram um estudo de extensão para avaliar com os pacientes que concluíram o ECR Schapira *et al.* (2011) (60) com o objetivo de avaliar o sucesso da troca de formulação, além de analisar dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento com pramipexol LP a longo prazo ( $\geq 50$  semanas, ou seja,  $\geq 18$  semanas de estudo inicial mais 32 semanas na extensão), no tratamento de pacientes com DPI.

Pacientes tratados por pelo menos 18 semanas participaram desta extensão. O estudo seguiu sem interrupção do estudo inicial, os pacientes do grupo LI tiveram formulação trocada para LP (sem desmascaramento) (grupo LI-LP), enquanto o grupo LP permaneceu com dose inalterada (grupo LP-LP), sem desmascaramento. O sucesso da troca foi avaliado após uma semana. A extensão teve duração de 32 semanas (transferência de seis semanas mais 26 semanas de manutenção).

Os pacientes foram solicitados a manter um diário descritivo do seu estado geral durante o terceiro e o segundo dia antes de cada visita; para cada período de meia hora, deveriam escolher

entre "adormecido", "off", "on sem discinesia", "on com discinesia não problemática" e "on com discinesia problemática".

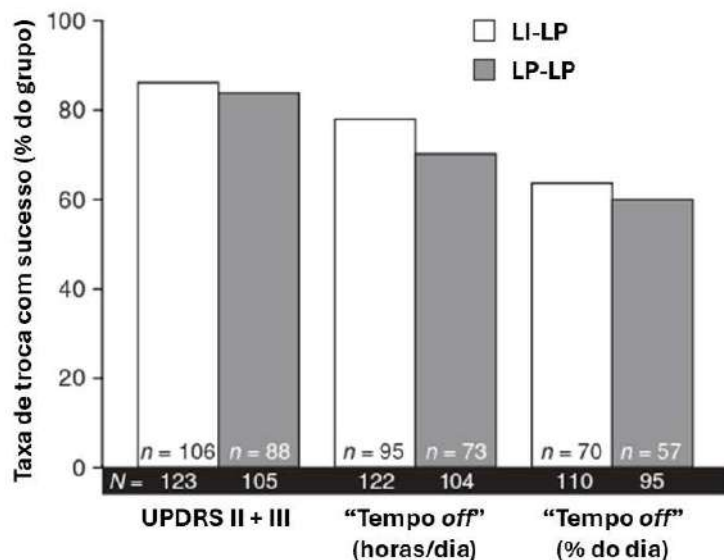
A troca bem-sucedida para LP foi definida como uma piora de no máximo 15% em relação a pontuação do *baseline* no UPDRS II + III (se a pontuação *baseline* fosse > 20 pontos) ou uma piora de no máximo três pontos (se a pontuação inicial fosse ≤ 20 pontos. Avaliações alternativas consideraram mudança bem-sucedida como um aumento ≤ 1 hora no "tempo off" diário e como um aumento ≤ 12,5% no "tempo off" diário, ambos em uma semana em comparação com o *baseline*.

A eficácia foi avaliada pela mudança no UPDRS I, II, III e IV; pela mudança no "tempo off" diário; mudança no "tempo ON" bom; pelas classificações globais na PGI-I e CGI-I, bem como as taxas de respondedores para estes desfechos (exceto UPDRS). A segurança foi avaliada ao longo da extensão e a tolerabilidade pela incidência de interrupções prematuras devido a EAs. A sonolência diurna foi avaliada pela ESS e os distúrbios do controle de impulso pela mMIDI.

De 465 pacientes que chegaram até a semana 18 do estudo pivotal, 84,1% entraram na extensão, e 356 completaram a fase de extensão recebendo pramipexol LP, incluindo LI-LP com 122 pacientes e LP-LP com 112 pacientes. No *baseline* da extensão, as características demográficas e clínicas dos pacientes de ambos os grupos foram similares.

A troca bem-sucedida ocorreu em 86,2% pacientes LI-LP e 83,8% no grupo LP-LP. Dentre esses pacientes, 77,9% do grupo LI-LP e 70,2% do grupo LP-LP não tiveram piora equivalente a um aumento de uma hora no "tempo off", e 63,6% e 60,0%, respectivamente, não tiveram piora de um aumento de 12,5% no "tempo off", em comparação com o *baseline* da extensão (Figura 10).

Figura 10. Taxas de troca bem-sucedidas.



Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (63) LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

A melhora geral dos pacientes foi observada pela redução média (EP) do UPDRS II + III ao final da semana 32, de -14,8 (1,5) pontos para o grupo LI-LP e de -13,3 (1,6) para o grupo LP-LP, em comparação com *baseline* do estudo duplo-cego (ou seja, início do pramipexol). Já a alteração a partir do *baseline* da extensão foi de -2,7 (1,2) pontos no grupo LI-LP e de -1,0 (1,2) no grupo LP-LP. Estes e os demais resultados do UPDRS estão apresentados na Tabela 30.

Tabela 30. Pontuações do UPDRS e taxas de respondedores, a partir do *baseline* da extensão.

	LI-LP	LP-LP
<b>Pontuação UPDRS, alteração média ajustada (EP)</b>		
Parte I	-0,1 (0,1)	0,0 (0,1)
Parte II	-0,5 (0,4)	-0,3 (0,4)
Parte III	-2,4 (0,9)	-0,8 (0,9)
Parte IV	0,0 (0,2)	0,0 (0,2)
<b>Taxa de respondedores, n/N (%)</b>		

<b>UPDRS II + III (diminuição ≥ 20%)</b>	39/125 (31,2)	33/113 (29,2)
<b>“Tempo off” (diminuição ≥ 20%)</b>	41/110 (37,3)	35/103 (34)
<b>CGI-I</b>	115/125 (92)	106/115 (92,2)
<b>PGI-I</b>	114/125 (91,2)	102/115 (88,7)
<b>PGI-I para sintomas “off” matinais</b>	111/124 (89,5)	102/115 (88,7)

Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (63) LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; UPDRS: *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*.

Houve melhora também no “tempo off” durante as horas de vigília, com alteração média ajustada (EP) de -2,3 (0,3) h/dia no grupo LI-LP e de -2,2 (0,3) no grupo LP-LP, a partir do *baseline* do duplo-cego (6,0 [2,1] e 5,7 [2,8] h/dia, respectivamente). Já a alteração após o *baseline* da extensão foi de 0,2 (0,3) h/dia no grupo LI-LP e de 0,1 (0,3) no grupo LP-LP. As taxas de respondedores do “tempo off”, CGI-I e PGI-I estão compiladas na Tabela 30.

De forma similar, o “tempo on” melhorou ao final da extensão, com alteração média ajustada (EP) no bom “tempo on”, como uma porcentagem do dia em vigília, de 13,6 (2,1) pontos percentuais no grupo LI-LP e de 13,9 (2,1) no grupo LP-LP, em comparação com o *baseline* do duplo-cego, enquanto a alteração a partir do *baseline* da extensão foi de -2,1 (1,9) pontos percentuais no grupo LI-LP e de -0,9 (2,0) no grupo LP-LP.

Entre os pacientes que receberam pramipexol no duplo-cego, 71,0% relataram EAs durante a extensão; a taxa de relatos foi similar entre os grupos e a maioria dos EAs foi de intensidade leve ou moderada (Tabela 31). Na ESS, a mudança média (DP) a partir do *baseline* foi de 0,8 (4,0) pontos no grupo LI-LP e de 0,6 (4,6) pontos no grupo LP-LP, indicando que não houve mudanças importantes na sonolência diurna dos pacientes. No mMIDI, um paciente LI-LP sofreu de jogo patológico, um paciente LI-LP foi confirmado para compra compulsiva e um paciente LP-LP teve comportamento sexual compulsivo. Pelo questionamento aberto foi identificado uso compulsivo do computador por um paciente LP-LP e jogo compulsivo por um paciente LI-LP. Como EAs, um paciente LI-LP relatou compras compulsivas.

**Tabela 31. Eventos adversos relatados na fase de extensão.**

	LI-LP	LP-LP
--	-------	-------

<b>N° de pacientes</b>	139	123
<b>N° (% do grupo) de EAs</b>		
<b>Qualquer</b>	98 (70,5)	88 (71,5)
<b>Leve</b>	39 (28,1)	57 (46,3)
<b>Moderado</b>	41 (29,5)	21 (17,1)
<b>Grave</b>	18 (12,9)	10 (8,1)
<b>Sério</b>	11 (7,9)	8 (6,5)
<b>Que levaram a descontinuação</b>	9 (6,5)	6 (4,9)
<b>N° (% do grupo) dos tipos de EAs</b>		
<b>Discinesia</b>	27 (19,4)	29 (23,6)
<b>Sonolência</b>	17 (12,2)	18 (14,6)
<b>Insônia</b>	6 (4,3)	9 (7,3)
<b>Tontura</b>	4 (2,9)	10 (8,1)
<b>Náusea</b>	7 (5)	6 (4,9)
<b>Distonia</b>	6 (4,3)	7 (5,7)

Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (63) LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; EAs: eventos adversos.

A conclusão dos autores foi de que a troca durante a noite de pramipexol LI para LP manteve a eficácia e padrão de segurança, e para pacientes com DPI avançada tratável por agentes orais, foi viável e pode ser recomendada.

#### **Hauser, 2014**

Hauser *et al.*, 2014 (64) conduziram um estudo de extensão aberto envolvendo pacientes com DPI na fase inicial ou avançada incluídos nos ECRs de Rascol *et al.*, 2010 (58), Poewe *et al.*, 2011 (59) e Schapira *et al.*, 2011 (60), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pramipexol LP a longo prazo, administrado uma vez ao dia.

Dois estudos incluíram pacientes com DPI em fase inicial e um pacientes em fase avançada. O método dos estudos iniciais e suas alterações para a continuidade nessa fase de extensão estão descritos na Tabela 32.

**Tabela 32. Esquemas de tratamentos nos estudos iniciais e durante cada extensão.**

	Estudo inicial duplo-cego		Estudo de extensão aberto		Duração planejada do tratamento (total)
	Duração	Tratamento	Duração (transferência + manutenção)	Tratamento	
<b>DPI fase inicial</b>	33 semanas	LP <i>q.d.</i> + placebo LI <i>t.i.d.</i>	6 + 7 semanas	LP <i>q.d.</i>	113 semanas
		LI <i>t.i.d.</i> + placebo LP <i>q.d.</i>			
<b>DPI fase inicial</b>	11-13 semanas	Placebo LP <i>q.d.</i> + placebo LI <i>t.i.d.</i>	0 + 72 semanas	LP <i>q.d.</i>	83-85 semanas
		LP <i>q.d.</i> + placebo LI <i>t.i.d.</i> LI <i>t.i.d.</i> + placebo LP <i>q.d.</i>			
<b>DPI avançada</b>	Até 33 semanas	LP <i>q.d.</i> + placebo LI <i>t.i.d.</i>	6 + 74 semanas	LP <i>q.d.</i>	Até 113 semanas
		LI <i>t.i.d.</i> + placebo LP <i>q.d.</i> Placebo LP <i>q.d.</i> + placebo LI <i>t.i.d.</i>			

Fonte: adaptado de Hauser, 2014. (64) DPI: doença de Parkinson idiopática; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; *q.d.*: uma vez ao dia; *t.i.d.*: três vezes ao dia.

A segurança foi avaliada pela incidência de EAs e de descontinuações devido a EAs. Transtornos de controle de impulso foram avaliados pelo mMIDI, e a sonolência diurna pelo ESS. A eficácia foi avaliada pela pontuação do UPDRS II + III, bem como sua taxa de respondedores (definido como uma melhoria  $\geq 20\%$  em relação ao *baseline* do estudo inicial). Para os pacientes com a doença avançada, a taxa de respondedores também foi avaliada pelo “tempo *off*” (definido como uma diminuição  $\geq 20\%$  do *baseline* do estudo inicial no “tempo *off*” como uma porcentagem do dia de vigília).

No total, 408 pacientes com DPI de fase inicial e 329 pacientes com DPI avançada completaram o estudo de extensão.

Os EAs relatados pelos participantes durante o estudo de extensão estão apresentados na Tabela 33. Entre os pacientes DPI de fase inicial, 82,2% relataram ao menos um EAs, enquanto entre aqueles com a doença avançada, 82,9% relataram ter sofrido EAs.

**Tabela 33. Resumo dos EAs.**

<b>EAs</b>	<b>DPI de fase inicial</b>	<b>DPI avançada</b>
<b>N°</b>	511	391
<b>N° (% do grupo) de pacientes com EAs</b>		
<b>Qualquer</b>	420 (82,2)	324 (82,9)
<b>Leve</b>	185 (36,2)	171 (43,7)
<b>Moderado</b>	187 (36,6)	106 (27,1)
<b>Grave</b>	49 (9,6)	47 (12)
<b>Que levou à descontinuação</b>	50 (9,8)	31 (7,9)
<b>Tipos reportados por ≥ 5% dos pacientes, n° (% do grupo)<sup>1</sup></b>		
<b>Sonolência</b>	77 (15,1)	53 (13,6)
<b>Edema periférico</b>	60 (11,7)	18 (4,6)
<b>Dor nas costas</b>	54 (10,6)	19 (4,9)
<b>Náusea</b>	47 (9,2)	24 (6,1)

Fonte: adaptado de Hauser, 2014. (64) <sup>1</sup>Apresentados os tipos mais frequentes. DPI: doença de Parkinson idiopática; EAs: eventos adversos.

Comportamentos compulsivos (mMIDI) foram observados entre os pacientes com DPI de fase inicial: três casos de compra compulsiva e um de jogo patológico; quando questionados, outros nove indivíduos (1,8%) relataram comportamentos desta natureza. Como EAs, jogo patológico foi relatado por quatro indivíduos (0,8%), e comportamento sexual compulsivo, compras compulsivas, hipersexualidade e aumento da libido foram relatados em outros dois (0,4%). Entre pacientes com DPI avançada, houve três casos de compra compulsiva, três de comportamento sexual compulsivo, dois de jogo patológico e um de compra compulsiva e comportamento sexual compulsivo e, quando questionados, outros nove pacientes (2,3%) reportaram problemas destas naturezas. Como EAs, comportamento sexual compulsivo e compras compulsivas foram

relatados por quatro pacientes (1,0%), jogo patológico por três (0,8%) e aumento da libido por um (0,3%) paciente.

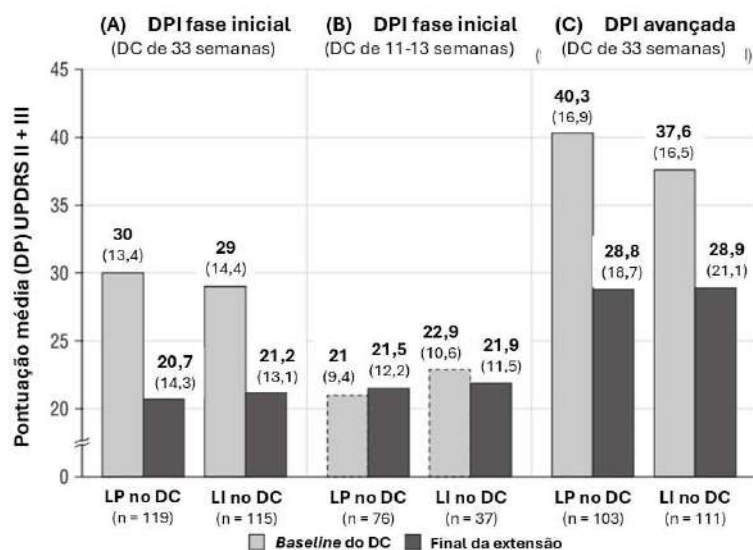
A sonolência diurna não sofreu importantes alterações ao longo da extensão, indicada pela porcentagem de pacientes com pontuação > 10 no ESS que foi de 21,2% no *baseline* para 24,2% ao final do tratamento entre os pacientes com DPI de fase inicial, e de 26,6% para 33,7% entre os pacientes com a doença avançada.

O estado geral dos pacientes melhorou ao final do estudo de extensão, quando comparados com o *baseline* dos estudos iniciais, exceto para os pacientes de fase inicial, inicialmente tratados com pramipexol LP, que tiveram alteração média ajustada de 0,5 pontos no UPDRS II + III (

Figura 11).

As taxas de respondedores ao tratamento foram similares entre os pacientes com DPI inicial do estudo inicial de 33 semanas e os pacientes com DPI avançada, do estudo inicial de 33 semanas, sendo observado porcentagens menores para os pacientes de fase inicial, do estudo inicial de 11-13 semanas (Tabela 34).

**Figura 11. Resultados do UPDRS II + III a partir do *baseline* do estudo inicial (DC) e *endpoint* final da extensão.**



Fonte: adaptado de Hauser, 2014. (64) DPI: doença de Parkinson idiopática; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; DP: desvio padrão; DC: duplo cego; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

**Tabela 34. Taxas de respondedores<sup>1</sup> ao final da extensão.**

	DPI fase inicial				DPI avançada	
	33 semanas		11-13 semanas		Até 33 semanas	
	LP no DC	LI no DC	LP no DC	LI no DC	LP no DC	LI no DC
UPDRS II + III	76/119 (63,9)	65/115 (56,5)	25/76 (32,9)	9/37 (24,3)	64/103 (62,1)	66/111 (59,5)
"Tempo off"	-	-	-	-	67/100 (67)	69/108 (63,9)

Fonte: adaptado de Hauser, 2014. (64) <sup>1</sup>(n/N [%]). DPI: doença de Parkinson idiopática; LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada; DC: duplo-cego.

Os autores concluíram que os resultados desses estudos de extensão sugerem que pramipexol LP no tratamento de pacientes com DPI na fase inicial ou avançada se manteve seguro e eficaz a longo prazo.

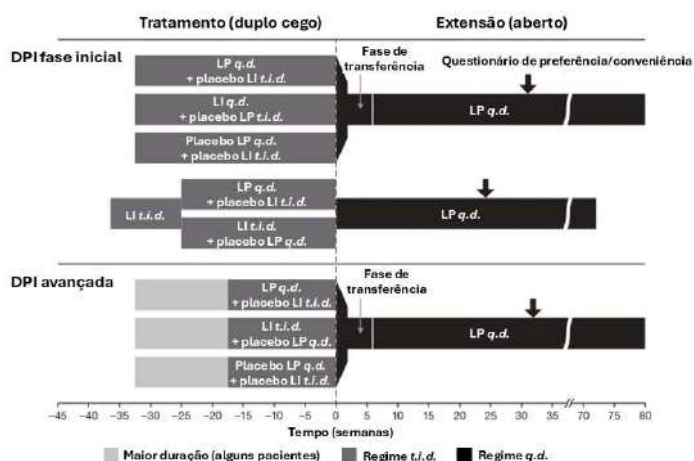
## Análises post hoc

### Schapira, 2013

Schapira *et al.*, 2013 (62) conduziram uma análise *post hoc* com resultados de dois ECRs (NCT00601523 e NCT00577460) com objetivo de avaliar a preferência do pacientes com DPI inicial e avançada por pramipexol LP ou pramipexol LI.

Um ECRs duplo-cego foi constituído de dois ensaios separados e envolvia pacientes com DPI de fase inicial e um pacientes com DPI de fase avançada. Todos os ECRs compararam pramipexol LP (uma vez ao dia) com LI (três vezes ao dia), além do placebo (nas duas posologias). O ECR que avaliou pacientes com DPI de fase inicial apresentou duas análises de extensão (uma para cada ensaio), o ECR que avaliou DPI em fase avançada foi realizado uma análise de extensão. As análises de extensão foram estudos abertos em que todos os pacientes receberam pramipexol LP uma vez ao dia. (Figura 12).

**Figura 12. Regimes de pramipexol durante as fases duplo cego e de extensão.**



Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (70) Na fase de transferência foi realizada titulação cega de pramipexol ou placebo, administrado uma vez ao dia (*q.d.*) e otimização concomitante da liberação prolongada (LP). DPI: doença de Parkinson idiopática; *t.i.d.*: três vezes ao dia; LI: liberação imediata.

Os pacientes com DPI de fase inicial incluídos no estudo tinham idade  $\geq 30$  anos, receberam o diagnóstico nos últimos cinco anos, e estavam em estágio 1-3 de Hoehn e Yahr. Em um dos

ensaios, pramipexol LP foi comparado a apresentação de LI e placebo ao longo de 33 semanas de tratamento, enquanto no outro ensaio, pramipexol LP foi comparado com LI durante 25 semanas, por pacientes que já estavam sendo tratados com LI há pelo menos três meses. Já no estudo envolvendo pacientes com DPI avançada, em que foi comparado LP com LI e placebo por até 33 semanas, todos deveriam estar em estágio 2-4 de Hoehn e Yahr durante o "tempo on", tendo recebido diagnóstico a pelo menos dois anos, recebendo levodopa (mais um inibidor de dopadecarboxilase) em uma dosagem otimizada inalterada por pelo menos quatro semanas, além de estarem passando por flutuações motoras ( $\geq 2$  horas de "tempo off" diário, em dois dias consecutivos).

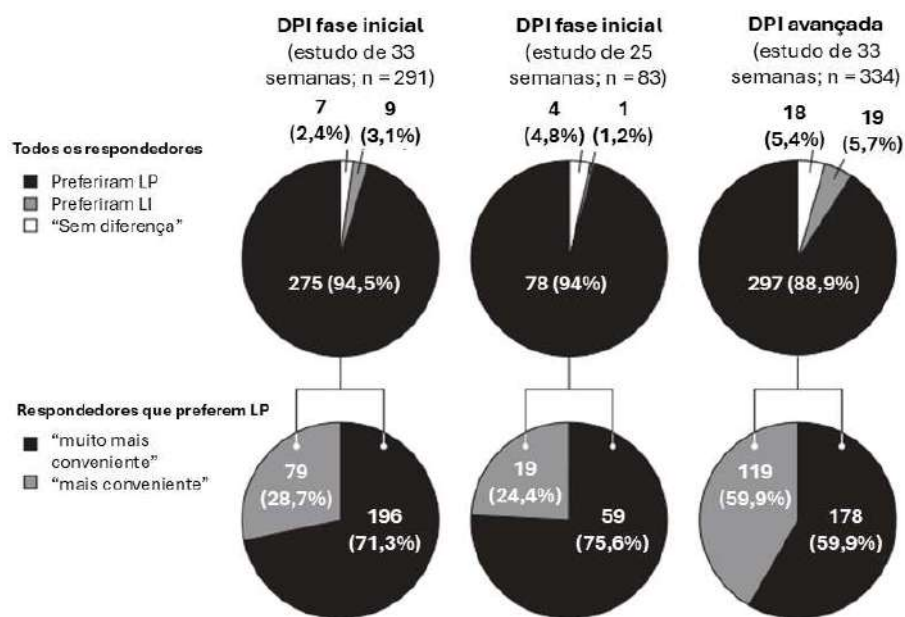
Entre 24 e 32 semanas após início da fase aberta, os pacientes responderam a um questionário específico para avaliar a preferência e conveniência por pramipexol LP ou LI, ou seja, uma vez ao dia ou três vezes ao dia, respectivamente. Neste mesmo período, também foi aplicado UPDRS II + III, que foi repetido ao final da fase de extensão, além de avaliarem a segurança pelos relatos de EAs.

No estudo de 33 semanas (DPI de fase inicial), 79,1% (291/368) pacientes concluíram a fase de extensão e responderam ao questionário de preferência/conveniência, enquanto no estudo de 25 semanas (DPI de fase inicial), 81,8% (117/143) concluíram a fase de extensão, mas somente 83 deles responderam ao questionário. No estudo com pacientes com DPI avançada, 84,1% (329/391) concluíram a fase de extensão, mas 334 responderam ao questionário na semana 32.

No geral, a preferência dos pacientes foi pela fase inicial precoce que responderam ao questionário (n = 374), 94,4% preferiram a administração de pramipexol LP uma vez ao dia, 2,7% preferiram pramipexol LI três vezes ao dia e 2,9% relataram "sem diferença". Dos 353 pacientes que preferiram pramipexol LP, 72,2% acharam "muito mais conveniente" e 27,8% acharam "mais conveniente"; estes resultados foram similares entre as populações de fase inicial. Já no estudo com DPI avançada, 88,9% dos pacientes preferiram administração de pramipexol LP, 5,7% preferiram pramipexol LI e 5,4% indicaram "sem diferença". Dentre aqueles que alegaram preferir o regime pramipexol LP, 59,9% acharam "muito mais conveniente" e 40,1% acharam "mais conveniente" (

Figura 13).

**Figura 13. Resultados dos questionários de preferência e conveniência de tratamento.**



Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (70) DPI: doença de Parkinson idiopática; q.d.: uma vez ao dia; t.i.d.: três vezes ao dia.

A alteração média (DP) na pontuação UPDRS II+III a partir do *baseline* para os pacientes do estudo de 33 semanas foi de -11,6 (11,4), de -0,9 (6,4) pontos para os pacientes do estudo de 25 semanas, e de -14,1 (13,9) pontos para os pacientes com DPI avançada. Esses dados indicam a melhora da condição geral dos pacientes (Tabela 35).

**Tabela 35. Pontuações no UPDRS II + III, do *baseline* (duplo-cego) ao final da fase de extensão (casos observados).**

	DPI de fase inicial (estudo de 33 semanas)	DPI de fase inicial (estudo de 25 semanas)	DPI avançada (estudo de 33 semanas)
<b>Baseline, pontuação média (DP)</b>	28,7 (12,5)	22,6 (10,1)	39,1 (17,1)
<b>Nona visita da fase de extensão, pontuação média (DP)</b>	17,2 (11,5)	21,7 (11,4)	25 (16,3)
<b>Visita final, pontuação média (DP)</b>	20,6 (13,4) (semana 80)	21,6 (11,9) (semana 72)	28,3 (18,8) (semana 80)

Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (70) UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; DPI: doença de Parkinson idiopática; DP: desvio padrão.

A frequência de EAs ocorridas nas fases de extensão foram, de modo geral, semelhantes entre as populações (fase inicial e avançado), com pequena diferença nas porcentagens observadas para qualquer EAs relacionado ao medicamento e para qualquer EAs sério (Tabela 36).

**Tabela 36. Resumo dos eventos adversos relatados.**

	DPI de fase inicial	DPI avançada
N°	511	391
N° (%)		
Qualquer EAs	420 (82,2)	324 (82,9)
Qualquer EAs relacionado ao medicamento	201 (39,3)	191 (48,8)
Qualquer EAs que levou a descontinuação	50 (9,8)	31 (7,9)
Qualquer EAs grave	49 (9,6)	47 (12)
Qualquer EAs sério	74 (14,5)	39 (10)
Morte	8 (1,6)	4 (1)
Morte relacionada ao medicamento	0 (0)	0 (0)

Fonte: adaptado de Schapira, 2013. (70) EAs: eventos adversos.

Os autores concluíram que os pacientes com DPI na fase inicial ou avançado preferiram o regime de pramipexol LP uma vez ao dia quando comparado ao pramipexol LI três vezes ao dia, além de acharem esta forma de tratamento muito mais conveniente.

### **Xiang, 2018**

Xiang *et al.*, 2018 (68) conduziram uma subanálise de Schapira *et al.* (2011) (60) com o objetivo de avaliar os sintomas noturnos da DPI avançada, enquanto tratada com pramipexol LP em comparação com LI nos pacientes com distúrbios do sono.

Foram analisados os dados dos pacientes que apresentavam distúrbio do sono no *baseline*. O desfecho de eficácia foi a mudança na semana 18 em relação ao *baseline* na média total e de cada domínio do *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS<sup>12</sup>). Também foram avaliados os desfechos de segurança, a sonolência diurna pelo ESS e a questão 15 do PDSS (“Você adormeceu inesperadamente durante o dia?”).

Neste estudo retrospectivo foram incluídos 119 pacientes, 59 recebendo pramipexol LP e 60 LI. A proporção de pacientes aderentes ao tratamento foi de 98,3% em ambos os grupos. Os distúrbios do sono melhoraram para ambos os grupos ao final das 18 semanas, com uma magnitude de diferença de 6,8 pontos na mudança média ajustada das pontuações totais do PDSS (IC 95%: -2,8 a 16,3), porém, essa diferença não foi significativa (Tabela 37). Quando questionados, 55,1% dos pacientes que receberam a versão LP e 50,8% no LI relataram pontuações totais do PDSS  $\geq$  90, ou seja, tiveram melhorias no sono. Em cada domínio do PDSS as melhorias foram numericamente maiores para o grupo LP do que para aqueles que receberam LI (diferenças na mudança média ajustada variaram de 0,4 a 2,3 pontos), porém, mais uma vez as diferenças não foram significativas.

**Tabela 37. Pontuações total e por domínio do PDSS.**

	Pramipexol LP (n = 49)		Pramipexol LI (n =59)	
	<i>Baseline</i>	Semana 18	<i>Baseline</i>	Semana 18
<b>Pontuação total, média (DP)</b>	65,4 (8,1)	25,6 (8,1)	18,7 (8,1)	25,6 (7,7)
<b>Alteração média ajustada</b>		9,6		8,9
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>		6,8 (-2,8 a 16,3); p-valor = 0,1650		
<b>Domínios</b>				
<b>Sintomas motores noturnos</b>	14,7 (8,1)	25,6 (8,1)	18,7 (8,1)	25,6 (7,7)
<b>Alteração média ajustada</b>		9,6		8,9
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>		0,8 (-2,5 a 4); p-valor = 0,6422		
<b>Qualidade global do sono noturno</b>	18,2 (6,5)	25,3 (8,1)	18,7 (8,1)	25,6 (7,7)

<sup>12</sup> O PDSS é um questionário de 15 itens avaliado pelo paciente que avalia seis domínios de problemas de sono noturno na DPI, incluindo qualidade global do sono noturno, inquietação noturna, psicose noturna, noctúria, sintomas motores noturnos e cochilo diurno, cuja pontuação total < 90 pontos indica distúrbios do sono (pontuação varia de zero a 150) e, portanto, pontuações mais altas indicam melhor qualidade do sono.

<b>Alteração média ajustada</b>	6,6		8,9	
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>	2,3 (-1,1 a 5,7); p-valor = 0,1790			
<b>Psicose noturna</b>	11,9 (4,9)	15,2 (4,1)	12,5 (4,4)	13,9 (4,7)
<b>Alteração média ajustada</b>	3,1		1,5	
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>	1,6 (-0,0 a 3,2); p-valor = 0,0547			
<b>Inquietação noturna</b>	7,1 (4,7)	12,1 (5,9)	7,5 (4,2)	11,8 (4,8)
<b>Alteração média ajustada</b>	4,7		4,3	
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>	0,4 (-1,6 a 2,3); p-valor = 0,7177			
<b>Sonolência diurna</b>	5,3 (2,9)	6,2 (3,2)	5,8 (3,1)	6 (3,4)
<b>Alteração média ajustada</b>	1,5		1	
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>	0,5 (-0,8 a 1,7); p-valor = 0,4544			
<b>Noctúria</b>	8,2 (4,5)	10,6 (4,3)	9 (4,5)	10,5 (4,7)
<b>Alteração média ajustada</b>	26		1	
<b>LP versus LI (IC 95%)</b>	0,6 (-1,1 a 2,2); p-valor = 0,5020			

Fonte: adaptado de Xiang, 2018. (68) PDSS: *Parkinson's Disease Sleep Scale*; LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança.

A incidência de EAs foi semelhante entre os grupos (62,7% versus 70,0%; Tabela 38), porém, menor incidência de EAs relacionados ao medicamento ocorreu para LP do que LI (42,4% versus 55,0%, respectivamente).

**Tabela 38. Eventos adversos.**

<b>Tipos de EAs</b>	<b>Pramipexol LP (n = 59)</b>	<b>Pramipexol LI (n = 60)</b>
<b>Qualquer EAs</b>	37 (62,7)	42 (70)
<b>Grave</b>	6 (10,2)	5 (8,3)
<b>Sério</b>	3 (5,1)	3 (5)
<b>Relacionados ao medicamento</b>	25 (42,4)	33 (55)
<b>Que levaram à descontinuação</b>	5 (8,5)	1 (1,7)

Fonte: adaptado de Xiang, 2018. (68) Dados apresentados em n° (%). LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; EAs: eventos adversos.

A sonolência diurna não teve importante alteração, cuja pontuação total média ajustada da ESS permaneceu dentro da faixa normal de < 10 na semana 18 para ambos os grupos (Tabela 39). A magnitude da mudança média ajustada nas pontuações totais da ESS não diferiu entre os grupos, porém, foi ligeiramente maior com LP do que LI (-0,8 *versus* -0,1, respectivamente); o mesmo ocorreu para a questão 15 do PDSS, com maior melhoria para LP do que LI, apesar de não diferir significativamente (3,4 *versus* 2,9).

**Tabela 39. Resultados de sonolência diurna.**

	Pramipexol LP (n = 49)		Pramipexol LI (n =59)	
	<i>Baseline</i>	Semana 18	<i>Baseline</i>	Semana 18
ESS, n°		42		56
Pontuação total, média (DP)	7,9 (3,9)	8,9 (4,6)	8,9 (4,5)	9,5 (5,3)
Alteração média ajustada		-0,8		-0,1
LP <i>versus</i> LI (IC 95%)		-0,6 (-2,4 a 1,1); p-valor = 0,4573		
PDSS item 15, n°		52		51
Pontuação total, média (DP)	3,2 (1,7)	6,3 (3)	3,2 (1,7)	5,8 (3,2)
Alteração média ajustada		3,4		2,9
LP <i>versus</i> LI (IC 95%)		0,5 (-0,7 a 1,7); p-valor = 0,4161		

Fonte: adaptado de Xiang, 2018. (68) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata.

Assim, neste estudo, pacientes com DP avançada com distúrbios do sono e em uso de levodopa estável, tratados com ambas as formulações de pramipexol, tiveram melhorias nos distúrbios do sono.

## Revisões sistemáticas com meta-análises

### **Shen, 2017**

Shen *et al.*, 2017 (66) conduziram uma RSMA com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de pramipexol LP, em comparação com a versão LI no tratamento da DPI.

Para isso, buscas na literatura científica foram conduzidas até 2016, usando as bases da Cochrane, PubMed, *Web of Knowledge*, *Clinicaltrials.gov*, Google Scholar, *China National Knowledge Internet* (CNKI) e Wanfang Database. Os critérios de elegibilidade incluíram ECRs que envolveram pacientes com diagnóstico confirmado de DPI e que receberam tratamento com pramipexol LP (intervenção), pramipexol LI ou placebo (controles), e que apresentassem os seguintes desfechos: UPDRS, taxa de respondedores ao tratamento segundo CGI-I e PGI-I, porcentagem de “tempo *off/on*”, além de dados de tolerabilidade (descontinuações) e de segurança.

As buscas resultaram em 134 registros, do quais seis, envolvendo 2.041 pacientes, atenderam aos critérios de inclusão (57–61,65): três ECRs (57,59,60) que compararam pramipexol LP com pramipexol LI e placebo, enquanto os outros três (58,61,65) compararam apenas pramipexol LP com pramipexol LI. Destes estudos, três (57–59) envolveram pacientes com DPI na fase inicial, dois (60,61) envolveram pacientes com DPI avançada e outro (65) envolvendo os dois tipos. Para os fins deste dossiê, somente as comparações entre as duas formulações de pramipexol (LP e LI) serão apresentadas. Todos os seis ECRs foram considerados com qualidade relativamente alta.

Referente ao UPDRS II relatado pelos seis estudos, não houve diferença significativa entre os grupos, cuja diferença média ponderada (DMP) foi de 0,13 (IC 95%: -0,18 a 0,44), ocorrendo o mesmo para UPDRS III (DMP: -0,28; IC 95%: -0,97 a 0,42) e para a pontuação subtotal UPDRS II + III (DMP: -0,26; IC 95%: -1,15 a 0,64).

Quatro estudos (59–61,65) relataram a taxa de respondedores ao pramipexol LP *versus* LI pela CGI-I, que não diferiu significativamente entre os grupos (risco relativo [RR]: 0,91; IC 95%: 0,82 a 1,03); o mesmo ocorreu para as taxas de respondedores pela PGI-I (RR: 0,99; IC 95%: 0,86 a 1,13), relatadas por um estudo (58).

A eficácia de pramipexol LP foi avaliada em relação à porcentagem de “tempo *off*”, relatado em três ECRs (60,61,65); os resultados não foram diferentes entre as formulações do medicamento (DMP: 1,72; IC 95%: -0,86 a 4,30). Nestes mesmos estudos, as diferenças na porcentagem de “tempo *on*” sem discinesia (DMP: 0,51; IC 95%: -2,65 a 3,67), “tempo *on*” com discinesia não

problemática (DMP: -0,55; IC 95%: -1,38 a 0,28) ou “tempo on” com discinesia problemática (DMP: -0,52; IC 95%: -1,29 a 0,24) foram similares entre os grupos.

EAs foram relatados em todos os ECRs, porém, não houve diferença significativa entre os grupos, incluindo a incidências de EAs totais (RR: 0,97; IC 95%: 0,92 a 1,03) e relacionados ao medicamentos (RR: 0,95; IC 95%: 0,87 a 1,04), bem como não houve diferença significativa nas descontinuações por EAs entre pramipexol LP e LI (RR: 1,09; IC 95%: 0,76 a 1,56).

Nesta RSMA, também foi realizada análise de subgrupos (pacientes com DPI inicial que não tomaram levodopa, pacientes com DPI avançada que já tomaram levodopa e pacientes com DPI inicial ou avançada), para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade nesses três subgrupos, porém, nenhuma diferença significativa foi observada (Tabela 40).

Concluindo, este estudo forneceu evidências da eficácia, tolerabilidade e segurança de pramipexol LP no tratamento de pacientes com DPI de início fase inicial e avançada.

**Tabela 40. Resultados de eficácia, segurança e tolerabilidade da análises de subgrupos entre pramipexol LP e LI.**

	N° de estudos	Eficácia (DMP [IC 95%])			Segurança e tolerabilidade (RR [IC 95%])		
		Pontuação UPDRS II	Pontuação UPDRS III	Pontuação subtotal UPDRS II + III	Total de EAs	EAs relacionados ao medicamento	Descontinuações devido EAs
<b>DPI geral</b>	6	0,13 (-0,18 a 0,44)	-0,28 (-0,97 a 0,42)	-0,26 (-1,15 a 0,64)	0,97 (0,92 a 1,03)	0,95 (0,87 a 1,04)	1,09 (0,76 a 1,56)
<b>DPI inicial</b>	3	0,06 (-0,37 a 0,50)	-0,38 (-1,30 a 0,54)	-0,45 (-1,62 a 0,73)	1,04 (0,96 a 1,12)	0,98 (0,87 a 1,11)	1,17 (0,73 a 1,86)
<b>DPI avançada</b>	2	0,61 (-0,05 a 1,28)	0,51 (-1,08 a 2,09)	1,07 (-1,06 a 3,20)	0,90 (0,97 a 1,03)	0,89 (0,73 a 1,08)	1,05 (0,46 a 2,37)

Fonte: adaptado de Shen, 2017. (66) LP: liberação prolongada; LI: liberação imediata; DMP: diferença média ponderada; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DPI: doença de Parkinson idiopática.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## **Shen, 2018**

Shen *et al.*, 2018 (67) conduziram um RSMA com objetivo de avaliar os EAs associados ao uso de pramipexol LP em comparação com a LI em pacientes com DPI.

As buscas foram realizadas nos bancos de dados da PubMed e Embase, bem como a plataforma de recuperação de recursos de informações médicas em língua estrangeira, incluindo estudos publicados entre 2007 e 2017. Os critérios de inclusão foram: ECRs duplo-cego envolvendo pacientes com diagnosticados com DPI a pelo menos dois anos, em estágio de Hoehn e Yahr  $\geq$  1, que receberam tratamento com pramipexol LP e LI, e que tivessem resultados de segurança registrados.

A partir do resultado das buscas, três estudos publicados entre 2011 e 2014 foram incluídos (59,61,65), que envolveram pacientes de ambos os sexos e idade entre 30 e 67,5 anos. Um dos estudos alocou os pacientes em dois grupos para receber pramipexol LP ou LI (59), enquanto os demais contaram com grupo placebo, LP e LI (61,65). Para os fins deste dossiê, apresentaremos somente as comparações entre as duas formulações de pramipexol. A qualidade dos estudos incluídos foi considerada adequada.

A incidência de sonolência como um EAs foi relatada nos três estudos, porém, nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos (RR: 1,16 [IC 95%: 0,95 a 1,43]); da mesma forma, a incidência de tontura não diferiu entre os grupos (RR: 1,11 [IC 95%: 0,80 a 1,54]). Relatos de discinesia foram apresentados por dois estudos que, mais uma vez, não foi diferente entre os grupos (RR: 0,87 [IC 95%: 0,47 a 1,60]). Todos os estudos relataram a incidência de náusea, que também não teve diferença significativa entre os grupos (RR: 0,96 [IC 95%: 0,72–1,28]).

Os autores concluíram que não houve diferenças significativas nos EAs comuns associados ao tratamento com pramipexol LP quando comparado com LI, em pacientes com DPI.

## **Ruan, 2021**

Ruan *et al.*, 2021 (69) conduziram uma RSMA para avaliar e comparar a eficácia e segurança de agonistas da dopamina no tratamento de pacientes com DPI avançada que apresentam flutuações motoras.

Para isso, foram realizadas buscas por estudos publicados até janeiro de 2021 nas bases do PubMed, Embase, Cochrane e Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os critérios de elegibilidade incluíram ECRs que envolveram pacientes com DPI estágio 4-5 da Hoehn e Yahr ou que apresentassem flutuações motoras.

Os desfechos avaliados foram o funcionamento motor (“tempo *off*”, UPDRS II e III) e segurança. A meta-análise foi realizada em rede Bayesiana (NMA), além de apresentarem classificação relativa dos efeitos curativos com base na concentração do fármaco e nos resultados de EAs baseado na superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), variando de 100 (tratamento tem efeito curativo ideal com uma baixa incidência de EAs) a 0 (tratamento tem efeito curativo ruim com uma incidência relativamente alta de EAs), cuja pontuações mais altas correspondem a uma classificação mais alta para redução de flutuações motoras e um menor risco de EAs, em comparação com outras intervenções.

As buscas resultaram em 20 ECRs envolvendo 6.560 pacientes com DPI e flutuações motoras que receberam oito tratamentos diferentes, porém, para os fins deste dossiê, apresentaremos somente os resultados das comparações entre pramipexol LP (n = 459) e pramipexol LI (n = 723). (60,61,65,71,72)

O “tempo *off*” foi maior para os pacientes em uso de pramipexol LP na comparação com LI (razão de risco logarítmica: 0,52 [IC 95%: 0,01 a 1,01]). Para o UPDRS III e EAs relacionados ao tratamento, os resultados não apontaram diferença significativa entre o pramipexol LP comparado ao LI (razão logarítmica de risco: 1,1 [IC 95%: -2,4 a 4,66] e -0,51 [IC 95%: -1,98 a 0,78], respectivamente).

O SUCRA para “tempo *off*” de pramipexol LP foi de 34,9% e de 67,83% para LI; no UPDRS III o SUCRA foi de 36,07% com LP e de 61,42% com LI; para os EAs relacionados ao tratamento, os valores de SUCRA foram de 63,31% para LP e de 29,94% para LI.

### **5.5.2 Análise da qualidade da evidência**

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi alta para os ECRs e moderada para as RSMA.

As RSMA tradicionais publicadas por Shen *et al.*, 2017 (66), Shen *et al.*, 2018 (67) foram rebaixadas pelo risco de viés, por apresentarem AMSTAR-2 avaliado como criticamente baixo. Ainda, os artigos incluídos nessas publicações foram os mesmos incluídos e descritos na presente revisão sistemática e representam comparações diretas entre pramipexol LP e o pramipexol LI. Uma vez que as evidências indiretas apresentaram a mesma direção de efeito das comparações diretas, as RSMA não foram rebaixadas nos domínios inconsistência ou evidência indireta.

Já a RSMA em rede publicada por Ruan *et al.*, 2021 (69) teve sua qualidade avaliada como alta para todos os desfechos, em consonância com a avaliação da estimativa direta, uma vez que a intransitividade na estimativa indireta não impactou a estimativa da rede (Tabela 42). Os detalhes dessa avaliação estão descritos no Anexo 6.

**Tabela 41. Classificação da qualidade das evidências.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>ECRs</b>	
UPDRS II + III	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CGI-I	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
PGI-I	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo “on” e tempo “off”	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Adesão	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
QVRS	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>RSMA</b>	
UPDRS II + III	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CGI-I	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
PDGI-I	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Tempo “on” e tempo “off”	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; RSMA: revisão sistemática com meta-análise; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

**Tabela 42. Classificação da qualidade da evidência da RSMA em rede.**

<b>Desfecho</b>	<b>Classificação</b>
<b>UPDRS III</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Tempo “off”</b>	(X) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
<b>Segurança</b>	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaboração própria. RSMA: revisão sistemática com meta-análise; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

## 6. Avaliação econômica

### 6.1 Introdução

Desenvolveu-se uma análise de custo-minimização para estimar a diferença de custo de tratamento, Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) e cloridrato de pramipexol LI, para o tratamento de DPI.

Com o objetivo de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos da avaliação econômica foram sumarizados na Tabela 43.

**Tabela 43. Características do estudo de avaliação econômica.**

<b>Tipo de estudo</b>	Análise de Custo-minimização
<b>População-alvo</b>	Pacientes com DPI
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Intervenção</b>	Pisa CR (cloridrato de pramipexol de liberação prolongada)
<b>Comparador</b>	Cloridrato de pramipexol de liberação imediata
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano
<b>Medidas de efetividade</b>	Não se aplica
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Apenas os custos de medicamentos foram considerados
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Tipo de modelo</b>	Análise de Custo-minimização
<b>Tipo de modelagem</b>	Diferença de custo
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de Sensibilidade Determinística (Univariada)

Fonte: elaboração própria. DPI: Doença de Parkinson Idiopática.

## **6.2 Métodos**

### **6.2.1 População-alvo**

Pacientes adultos com DPI.

### **6.2.2 Intervenção**

Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada).

### **6.2.3 Comparadores**

Segundo as evidências científicas, não foram encontradas diferenças significativas em eficácia ou segurança entre Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) e cloridrato de pramipexol de LI. (58–61,66,67,69) Além disso, cloridrato de pramipexol de LI está disponível para o tratamento dos pacientes adultos com DPI, de acordo com o PCDT da doença de Parkinson publicado em 2017 e no PCDT em revisão. (6,34) Por esses motivos, o referido medicamento foi considerado o comparador mais adequado.

### **6.2.4 Perspectiva**

A perspectiva adotada foi a do SUS.

### **6.2.5 Horizonte de tempo**

Considerando uma análise de custo-minimização, o horizonte temporal de um ano foi considerado suficientemente longo para estimar as diferenças dos custos de tratamentos.

### 6.2.6 Taxa de desconto

Segundo as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, ao considerar um horizonte temporal menor ou igual a um ano, não foram aplicadas taxas de descontos. (73)

### 6.2.7 Desfechos

Ao considerar a equivalência de eficácia e segurança entre as opções terapêuticas avaliadas, apenas os custos foram comparados, sendo incluídos apenas custos de medicamentos.

### 6.2.8 Dados de custos

Para estimar o custo de tratamento a posologia para o cloridrato de pramipexol de liberação imediata, foram consultadas nos PCDTs, publicado em 2017 e em revisão em 2024, e a bula do produto. (6,34,74) Segundo os materiais, recomenda-se a dose inicial de 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias para as doses de: 0,75 mg/dia; 1,5 mg/dia; 2,25 mg/dia; 3,0 mg/dia e 4,5 mg/dia.

Para o Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada), a bula recomenda uma dose inicial de 0,375 mg/dia, devendo ser aumentada a cada 5 a 7 dias, também em incrementos de 0,75 mg/dia. (10)

Desta forma, as doses e aumentos de doses são equivalentes para ambas as formulações, sendo que a única diferença é relacionada a quantidade de doses diárias (três vezes ao dia versus dose diária única), conforme apresentado na Tabela 44.

**Tabela 44. Posologia: Cloridrato de pramipexol.**

Semana	Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada)	Cloridrato de pramipexol de liberação imediata
1	0,375 mg/dia	0,375 mg/dia (0,125 mg 3x/dia)
2	0,75 mg/dia	0,75 mg/dia (0,25 mg 3x/dia)
3	1,50 mg/dia	1,5 mg/dia (0,5 mg 3x/dia)

4	2,25 mg/dia	2,25 mg/dia (0,75 mg 3x/dia)
5	3,00 mg/dia	3,00 mg/dia (1,00 mg 3x/dia)
6	3,75 mg/dia	3,75 mg/dia (1,25 mg 3x/dia)
7	4,50 mg/dia	4,5 mg/dia (1,5 mg 3x/dia)

Fonte: Adaptado de PCDT DP 2017, Relatório de Preliminar Recomendação: PCDT DP, Bula PISA, Bula Dicloridrato de pramipexol. (6,10,34,74)

Segundo Schapira *et al.*, 2011 e Poewe *et al.*, 2011, as doses médias utilizadas para ambas as formulações do cloridrato de pramipexol foram de aproximadamente 3 mg/dia, sendo estas doses médias adotadas para a avaliação econômica. (59,60)

Para os custos do cloridrato de pramipexol LI, adotou-se os preços médios referente as compras homologadas nos anos de 2024 e 2025, registradas no Painel de Preços da Saúde e consultados em 08 de agosto de 2025. Considerando este período, o custo unitário aferido no Painel de Preços da Saúde foi de R\$ 0,65, R\$ 1,23 e R\$ 3,01 para as apresentações de 0,125mg, 0,25mg e 1 mg, respectivamente. (75)

Para o custo do Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada), adotou-se os valores apresentados na seção 3.5, no qual foi considerado um desconto para a incorporação do medicamento de 39,33% sobre o PMVG18%, resultando em um custo unitário de R\$ 1,12, R\$ 2,10 e R\$ 4,21, as apresentações de 0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg, respectivamente. (43)

**Tabela 45. Custo unitário: Cloridrato de pramipexol.**

Medicamento	Custo unitário	Referência
<b>Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada)</b>	0,375 mg: R\$ 0,84	CMED PMVG 18% - Desconto comercial de 39,33%
	0,75 mg: R\$ 1,58	
	1,5 mg: R\$ 3,16	
<b>Cloridrato de pramipexol de liberação imediata</b>	0,125 mg: R\$ 0,65	Painel de Preços da Saúde (acessado em 08/08/2025)
	0,25 mg: R\$ 1,23	
	1 mg: R\$ 3,01	

Fonte: Adaptado de Lista de preço de medicamentos CMED e Painel de Preços da Saúde. (43,75) CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

### 6.3 Resultados

Ao considerar o horizonte temporal de um ano, a posologia da Tabela 44, custos unitários apresentados na Tabela 45 e a dose média de 3 mg/dia, calculou-se o custo para o tratamento de DPI com ambas as formulações, LP e LI, de cloridrato de pramipexol. (59,60)

A Tabela 46 apresenta os resultados da custo-minimização do cenário base da análise, sendo apresentados de forma separadas o custo do primeiro ano de tratamento e o custo de um ano de manutenção.

O Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) em comparação ao cloridrato de pramipexol LI resultou em uma economia de custo de R\$ 280,06 no primeiro ano de tratamento e uma redução de custo de R\$ 224,92 para a manutenção de tratamento.

**Tabela 46. Custo-minimização.**

<b>Tratamento</b>	<b>Primeiro ano (indução)</b>	<b>Anos seguintes (manutenção)</b>
Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada)	R\$ 2.922,65	R\$ 3.062,00
Cloridrato de pramipexol de liberação imediata	R\$ 3.202,71	R\$ 3.286,92
<b>Incremental</b>	<b>- R\$ 280,06</b>	<b>- R\$ 224,92</b>

Fonte: Elaboração própria.

### 6.4 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados. Por tratar-se de uma custo-minimização, poucas variáveis foram empregadas na construção do modelo. Porém, espera-se que tais parâmetros apresentem uma grande influência nos resultados.

#### 6.4.1 Análise de sensibilidade determinística (Univariada)

Para avaliar o impacto da dose média nos resultados, a análise de sensibilidade considerou a dose média variando de 1,5 mg/dia a 4,5 mg/dia. Tal intervalo reflete os dados das bulas dos produtos, onde a eficácia terapêutica iniciou-se a partir da dose de 1,5 mg/dia e a dose máxima permitida é de 4,5 mg/dia. (10,74)

O preço do cloridrato de pramipexol de LI foi variado na análise de sensibilidade. Os limites inferiores e superiores foram apurados no Painel de Preços da Saúde. (43,75)

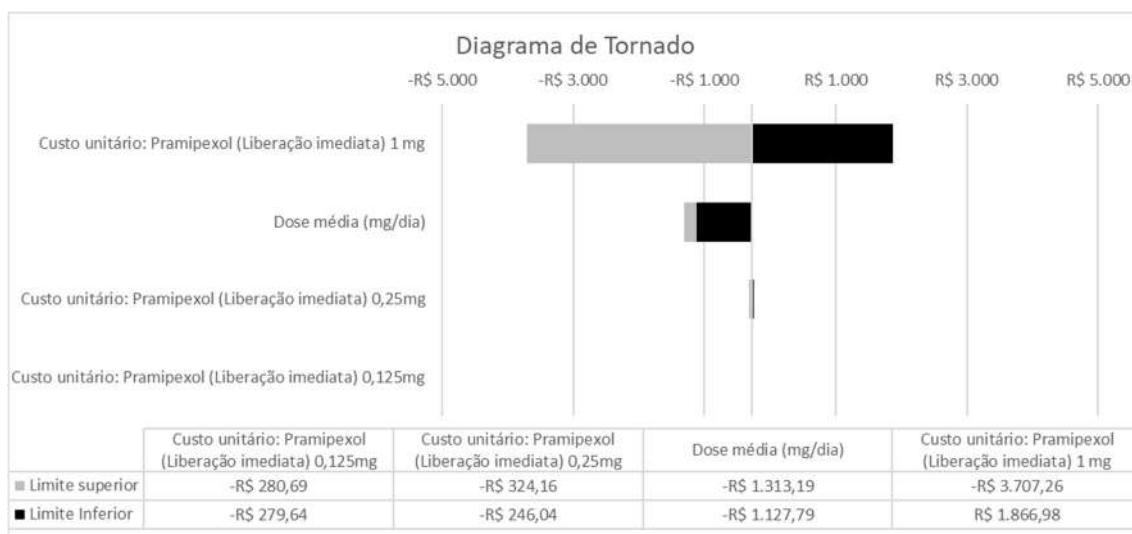
A Tabela 47 apresenta todas as variáveis e seus respectivos valores utilizados no cenário base, limite inferior e limite superior considerados para a análise de sensibilidade.

**Tabela 47. Análise de sensibilidade: Variação de parâmetros.**

Parâmetros	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
Dose média	3,00 mg/dia	1,5 mg/dia	4,5 mg/dia
<b>Cloridrato de pramipexol de liberação imediata</b>			
0,125 mg	R\$ 0,65	R\$ 0,63	R\$ 0,68
0,25 mg	R\$ 1,23	R\$ 0,96	R\$ 1,58
1,0 mg	R\$ 3,01	R\$ 0,88	R\$ 6,41

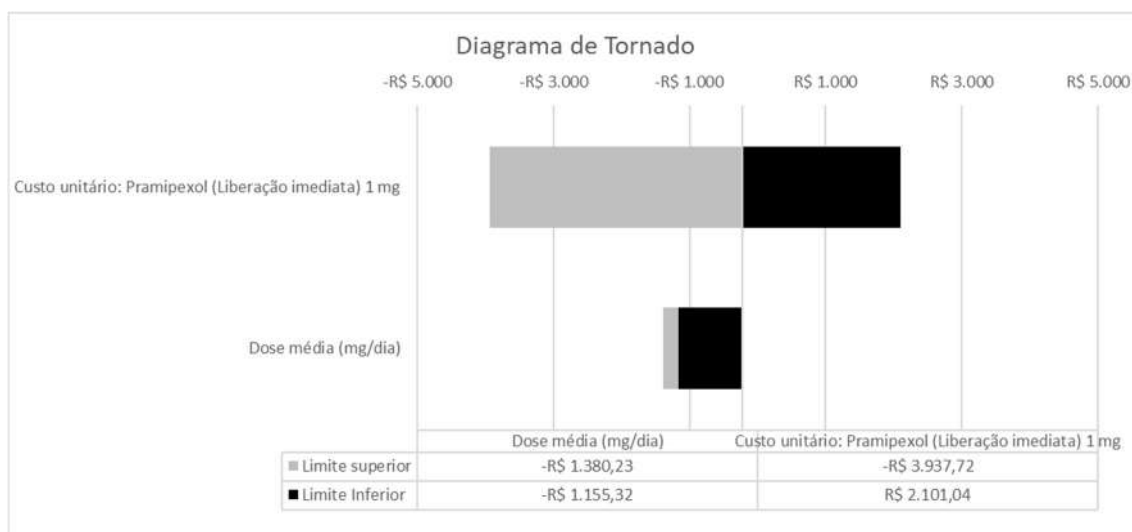
Fonte: Adaptado de Lista de preço de medicamentos CMED e Painel de Preços da Saúde. (43,75) CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

**Figura 14. Diagrama de Tornado: Indução do tratamento (primeiro ano).**



Fonte: Elaboração própria.

**Figura 15. Diagrama de Tornado: Manutenção do tratamento (anos subsequentes).**



Fonte: Elaboração própria.

Segundo os diagramas de tornado (Figura 14 e Figura 15), o parâmetro com maior impacto na custo-minimização foi o custo unitário da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI e a dose diária média.

Os custos unitários de cloridrato de pramipexol LI para as apresentações de 0,125 mg e 0,25 mg, apresentaram baixo impacto na indução do tratamento uma vez que estas dosagens são

utilizadas durante um curto período na indução do tratamento. Além disso, estas apresentações não apresentaram impacto para o ano de manutenção, uma vez que a dose média de 3 mg/dia é composta por 3 unidades de 1 mg, sendo esta apresentação a única que alteraria os resultados.

A variação do preço da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI, resultou em uma economia de R\$ 3.707,26 a um incremento de R\$ 1.866,98 para o ano de indução. Já na manutenção, a variação foi de uma economia de R\$ 3.937,72 a um incremento de R\$ 2.101,04.

A adoção dos limites inferiores e superiores para o parâmetro de dose diária resultou em uma maior economia para o tratamento com Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) tanto no ano de indução como de manutenção. Sendo apurada uma economia de custo de R\$ 1.127,78 a R\$ 1.313,19 para o ano de indução, e de R\$ 1.155,32 e R\$ 1.380,23 para o ano de manutenção.

## 7. Impacto orçamentário

### 7.1 População elegível

Para a definição da população elegível, adotou-se a metodologia de demanda aferida. Neste caso, foram pesquisados o número de pacientes únicos na base medicamentos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) com o CID G20 (Doença de Parkinson) entre os anos de 2019 e 2023, sendo apurados de 54 a 61 mil pacientes ao ano. (76) (Tabela 48)

**Tabela 48. População elegível: Demanda aferida.**

<b>Demanda aferida</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>
Pacientes únicos	54.484	53.134	56.048	57.662	60.758

Fonte: Adaptado de DATASUS. (76)

Para os anos de 2025 a 2029, os pacientes foram extrapolados por meio de uma tendência linear, estimando de 63 a 70 mil pacientes por ano. (Tabela 49)

**Tabela 49. População elegível: Projeção da população elegível.**

<b>Projeção</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
Pacientes únicos	63.248	64.955	66.663	68.370	70.078

Fonte: Elaboração própria.

### 7.2 Custo de tratamento

Para o custo de tratamento, utilizou-se o custo anual referente ao ano de manutenção apresentados na Tabela 46, sendo considerados R\$ 3.062,00 para Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) e R\$ 3.286,92 para cloridrato de pramipexol de LI

### 7.3 Participação de mercado

Entende-se que o cloridrato de pramipexol não é o único disponível para o tratamento da DPI, porém a fim de simplificar a avaliação de impacto orçamentário e com o intuito de comparar as duas formulações de cloridrato de pramipexol, considerou-se um cenário atual no qual os pacientes teriam apenas o cloridrato de pramipexol de liberação imediata para o tratamento de DPI.

O cenário projetado, considerou que parte da população migraria para o tratamento com Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada), sendo que a adoção deste tratamento ocorreria de forma gradual.

Para o cenário projetado foram adotados dois cenários. O primeiro cenário baseou-se em uma análise de mercado realizada pela proponente. Nesta análise avaliou-se a proporção de cada formulação de cloridrato de pramipexol, liberação imediata e liberação prolongada, no mercado privado. Segundo a análise, nos últimos 12 meses cerca de 64% das aquisições referiam-se cloridrato de pramipexol de liberação prolongada. Desta forma, adotou-se uma participação de mercado progressiva na qual a formulação de liberação prolongada atingisse uma proporção semelhante ao observado no setor privado, chegando a 60% em 5 anos.

No segundo, cenário arrojado, considerou-se 20% de participação de mercado para o primeiro ano, porém aumentou-se anualmente a participação de mercado em 20%, chegando a 100% no quinto ano.

As participações de mercado adotadas em cada cenário estão sumarizadas na Tabela 50.

**Tabela 50. Participação de mercado.**

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário atual</b>					
Liberação imediata	100%	100%	100%	100%	100%
Liberação prolongada	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário projetado (análise de mercado)</b>					
Liberação imediata	95%	85%	75%	55%	40%

Liberação prolongada	5%	15%	25%	45%	60%
<b>Cenário projetado (arrojado)</b>					
Liberação imediata	80%	60%	40%	20%	0%
Liberação prolongada	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: Elaboração própria.

## 7.4 Análise de impacto orçamentário

Com base na projeção da população elegível (Tabela 49), custo anuais de manutenção (7.2) e as participações de mercado (Tabela 50), calculou-se o impacto orçamentário esperado para a inclusão do Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) para o tratamento da DPI.

**Tabela 51. Impacto orçamentário: Análise de mercado.**

Impacto orçamentário	Cenário projetado	Cenário referência	Incremental
2025	R\$ 207.178.530	R\$ 207.889.801	-R\$ 711.271
2026	R\$ 211.311.122	R\$ 213.502.546	-R\$ 2.191.424
2027	R\$ 215.366.901	R\$ 219.115.291	-R\$ 3.748.390
2028	R\$ 217.808.103	R\$ 224.728.035	-R\$ 6.919.932
2029	R\$ 220.883.764	R\$ 230.340.780	-R\$ 9.457.016
<b>Total</b>	<b>R\$ 1.072.548.421</b>	<b>R\$ 1.095.576.453</b>	<b>-R\$ 23.028.032</b>

Fonte: Elaboração própria.

**Tabela 52. Impacto orçamentário: Cenário arrojado.**

Impacto orçamentário	Cenário projetado	Cenário referência	Incremental
2025	R\$ 205.044.717	R\$ 207.889.801	-R\$ 2.845.085
2026	R\$ 207.658.749	R\$ 213.502.546	-R\$ 5.843.797
2027	R\$ 210.119.155	R\$ 219.115.291	-R\$ 8.996.135

<b>2028</b>	R\$ 212.425.934	R\$ 224.728.035	<b>-R\$ 12.302.101</b>
<b>2029</b>	R\$ 214.579.087	R\$ 230.340.780	<b>-R\$ 15.761.693</b>
<b>Total</b>	<b>R\$ 1.049.827.642</b>	<b>R\$ 1.095.576.453</b>	<b>-R\$ 45.748.811</b>

Fonte: Elaboração própria.

Para ambos os cenários, análise de mercado e cenário arrojado, a adoção do Pisa CR (Cloridrato de pramipexol de liberação prolongada) resultou em uma economia de recursos em cinco anos, R\$ 23,03 milhões e R\$ 45,75 milhões, respectivamente.

## 7.5 Análise sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada ao considerar os mesmos parâmetros utilizados na avaliação econômica. (Tabela 47)

Ao considerar a variação dos parâmetros o impacto orçamentário em cinco anos variou de uma economia de R\$ 801 milhões a um incremento de R\$ 427 milhões. (Tabela 53)

Ressalta-se que o impacto orçamentário calculada nesta análise de sensibilidade pode estar superestimado, uma vez que foi considerado que toda a população elegível estaria em tratamento com o cloridrato de pramipexol em uma das formulações avaliadas, liberação imediata ou prolongada.

**Tabela 53. Análise de sensibilidade: Impacto orçamentário.**

<b>Parâmetros</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
<b>Dose média (1,5 mg/dia – 4,5 mg dia)</b>		
Cenário: Análise de mercado	<b>- R\$118.287.070</b>	<b>- R\$ 141.315.103</b>
Cenário: Arrojado	<b>-R\$ 234.995.884</b>	<b>-R\$ 280.744.694</b>
<b>Cloridrato de pramipexol de liberação imediata 1,0 mg (R\$ 0,88 – R\$ 6,41)</b>		
Cenário: Análise de mercado	R\$ 215.115.010	<b>-R\$ 403.162.466</b>
Cenário: Arrojado	R\$ 427.359.827	<b>-R\$ 800.945.697</b>

## 8. Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Pisa CR (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada). Para isso, foram incluídos 14 estudos, sendo três revisões sistemáticas com meta-análise (66,67,69), seis ECRs (57–61,65), dois estudos de extensão (63,64) e duas análises *post hoc* (62,68). Os estudos incluídos trouxeram importantes resultados sobre a eficácia e segurança de pramipexol LP em relação a LI, bem como seu impacto na QV dos pacientes, que corroboram a indicação desta fórmula alternativa no tratamento dos sintomas da DPI de fase inicial ou avançada.

A escala UPDRS foi o desfecho primário relatado pela maioria dos estudos incluídos, ressalta-se a importância da escala em apontar as melhoras motoras e não motoras da vida diária dos pacientes com DPI. Em seis ECRs incluídos, a alteração ou redução na UPDRS II + III em relação ao *baseline* quando avaliado em nove, 18 e 33 semanas não apresentou diferença significativa entre pramipexol LP e LI. Inclusive o ECR de Wang *et al.*, 2014 demonstrou a não inferioridade de pramipexol LP em relação a LI. (57–61,65). O resultado da RSMA corrobora esses achados ao demonstrar não haver diferença significativa entre pramipexol LP em relação a LI na UPDRS II + III, em todas as fases da doença. (66) Nos estudos de extensão de Hauser *et al.*, 2024 e Schapira *et al.*, 2013 (63,64) a eficácia na redução da UPDRS II + III da formulação pramipexol LP foi similar a LI e se sustentou na avaliação em longo prazo, em todas as fases da doença.

Na avaliação dos respondedores ao tratamento tanto pela visão do clínico (CGI-I) quanto pelo próprio paciente (PGI-I) ficou demonstrado não haver diferenças significativas entre pramipexol LP e LI. (57–61,63,65,77) Na RSMA de Shen, *et al.*, 2017 (66) a taxa de respondedores ao tratamento com pramipexol LP e LI foi similares pela CGI-I (RR: 0,91; IC 95%: 0,82 a 1,03) e pela PGI-I (RR: 0,99; IC 95%: 0,86 a 1,13).

Os resultados alcançados no “tempo *off/on*” e “tempo *on*”, medidas que permitem entender o controle dos sintomas da DPI a partir do início do tratamento, foram similares entre pramipexol LP e LI. (60,61,63–66,69) A QV dos pacientes foi avaliada ao começo e fim do tratamento, sem diferenças entre os grupos. (57,59,60)

O perfil de segurança de pramipexol LP foi avaliado por todos os estudos e foi similar ao observado com LI, principalmente pelos relatos de qualquer tipo de EAs, mas com alguns casos a mais de EAs graves entre os pacientes recebendo a versão LI. A sonolência diurna (ESS) foi

avaliada como parte do perfil de segurança do medicamento, e reportou resultados similares entre os grupos. (57–61,63,64,68),

Outros desfechos avaliados que corroboram os resultados similares de pramipexol LP e LI foram os relatos de comportamentos compulsivos, melhora dos distúrbios do sono e adesão (57–60,63,64,68,77). Além disso, Schapira *et al.* (2013) demonstrou ainda que a troca de formulação LI para LP foi bem-sucedida, 77,9% dos pacientes não sofreram piora no “tempo *off*” em comparação com o *baseline*. (62)

Baseado nos resultados descritos, ficou demonstrado que a eficácia e segurança de pramipexol LP similar a da apresentação de pramipexol LI. Assim, diante o exposto, conclui-se que pramipexol LP, em dose única ao dia, representa uma alternativa que pode simplificar o regime terapêutico complexo dos pacientes com DPI, com potencial de melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento. Ressalta-se que a adesão ao tratamento da DPI está associada a um melhor estado motor, melhor estado cognitivo e menor nível de sintomatologia depressiva. (5) Por fim, o estudo de Schapira *et al.*, 2013, que avaliou a preferência dos pacientes, reportou que 94,4% dos pacientes com DPI preferiram a administração de pramipexol LP uma vez ao dia e apenas 2,7% preferiram pramipexol LI três vezes ao dia, com 59,9% dos pacientes relatando o regime LP como "muito mais conveniente" e 40,1% "mais conveniente". (63)

A análise de custo-minimização, comparando o Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) com o cloridrato de pramipexol LI, demonstrou uma redução de R\$ 280,06 e R\$ 224,92, respectivamente, para o ano de indução e manutenção do tratamento.

Na análise de sensibilidade, Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) manteve-se como uma opção de menor custo, com exceção da decorrência de um menor custo unitário da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI.

Para o impacto orçamentário foram propostos dois cenários de participação de mercado. O primeiro baseou-se em uma análise de mercado, refletindo uma realidade apurada na saúde suplementar. No segundo cenário adotou-se uma participação de mercado arrojada, com a considerando uma participação de mercado agressiva. Nos cenários de participação de mercado definidos, a adoção do Pisa CR (Cloridrato de pramipexol LP) resultou em uma economia de R\$ 23,03 milhões e R\$ 45,75 milhões, respectivamente, para o primeiro e segundo cenário. Em análise de sensibilidade, variando a dose média e o custo unitário da apresentação de 1 mg de cloridrato de pramipexol LI, o impacto orçamentário variou de uma economia de R\$ 800 milhões a um incremento de R\$ 427 milhões.

Ressalta-se que para fim de simplificação, o impacto orçamentário superestimou a população elegível em uso de pramipexol uma vez que todos os pacientes com DPI foram considerados no impacto orçamentário.

Assim, Pisa CR (dicloridrato de pramipexol LP), de administração única ao dia, se apresenta como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento dos pacientes com DPI no âmbito do SUS.

## 9. Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Parkinson disease [Internet]. Fact sheets. 2023 [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease#:~:text=Assessment and disease burden,of over 100%25 since 2000.>
2. National Institutes of Health (NIH). Parkinson's Disease: Causes, Symptoms, and Treatments [Internet]. Health topics. 2024 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease/parkinsons-disease-causes-symptoms-and-treatments#:~:text=Parkinson's disease is a brain,gradually and worsen over time.>
3. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* [Internet]. 2007 Jan 30;68(5):384–6. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
4. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, et al. Global Trends in the Incidence , Prevalence , and Years Lived With Disability of Parkinson ' s Disease in 204 Countries / Territories From 1990 to 2019. 2021;9(December).
5. Castro GS, Aguilar-Alvarado CM, Zúñiga-Ramírez C, Sáenz-Farret M, Otero-Cerdeira E, Serrano-Dueñas M, et al. Adherence to treatment in Parkinson's disease: A multicenter exploratory study with patients from six Latin American countries. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2021 Dec;93:1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802021003916>
6. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Parkinson. 2024.
7. Galvão C. O idoso polimedicado - Estratégias para melhorar a prescrição. *Rev Port Clínica Geral*. 2006;V. 22.
8. Beitz JM. Parkinson s disease a review. *Front Biosci* [Internet]. 2014;S6(1):S415. Available from: <https://imrpess.com/journal/FBS/6/1/10.2741/S415>
9. Marchi KC, Chagas MHN, Tumas V, Miasso AI, Crippa JA de S, Tirapelli CR. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2013;
10. Eurofarma Laboratórios S.A. Pisa (dicloridrato de pramipexol de liberação prolongada). 2019.
11. Li S, Wang Y, Wang F, Hu L-F, Liu C-F. A New Perspective for Parkinson's Disease: Circadian Rhythm. *Neurosci Bull* [Internet]. 2017 Feb;33(1):62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995565>
12. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci Bull* [Internet]. 2023 Jan 22;39(1):113–24. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12264-022-00934-6>
13. Kim DJ, Isidro-Pérez AL, Doering M, Llibre-Rodríguez JJ, Acosta I, Rodríguez Salgado AM, et al. Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Latin America: A Meta-Analysis.

- Mov Disord [Internet]. 2024 Jan 8;39(1):105–18. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.29682>
14. Barbosa M, Caramelli P, Maia D, Cunningham M, Guerra H, Lima-Costa M, et al. Parkinsonism and parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006;21(6):800–8.
  15. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 11;323(6):548. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760741>
  16. Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet* [Internet]. 2024 Jan;403(10423):293–304. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623014782>
  17. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 Jun 1;72(6):707. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2014.4563>
  18. Herlofson K, Lie SA, Årslund D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2004 Mar 23;62(6):937–42. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.WNL.0000115116.56955.50>
  19. Hughes TA, Ross HF, Mindham RHS, Spokes EGS. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2004 Aug;110(2):118–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x>
  20. de Lau LML, Schipper CMA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2005 Aug 1;62(8):1265. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.62.8.1265>
  21. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* [Internet]. 2008 Aug 12;71(7):474–80. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000310812.43352.66>
  22. Al-Khammash N, Al-Jabri N, Albishi A, Al-Onazi A, Aseeri S, Alotaibi F, et al. Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. *Cureus* [Internet]. 2023 Jan 20; Available from: <https://www.cureus.com/articles/133641-quality-of-life-in-patients-with-parkinsons-disease-a-cross-sectional-study>
  23. Sanchez-Luengos I, Lucas-Jiménez O, Ojeda N, Peña J, Gómez-Esteban JC, Gómez-Beldarrain MÁ, et al. Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease: the impact of overlap between health-related quality of life and clinical measures. *Qual Life Res* [Internet]. 2022 Nov 16;31(11):3241–52. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11136-022-03187-y>
  24. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson T, Fink J, Roger D. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2008 Jan;14(1):37–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802007000958>
  25. Broen MPG, Narayen NE, Kuijff ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*

- [Internet]. 2016 Aug 29;31(8):1125–33. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26643>
26. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. 2016 Jul 26;87(4):426–37. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000002898>
  27. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2015 May 18;30(6):759–69. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26208>
  28. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* [Internet]. 2018 Nov 28;33(11):1712–23. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27461>
  29. Zhao N, Yang Y, Zhang L, Zhang Q, Balbuena L, Ungvari GS, et al. Quality of life in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2021 Mar 28;27(3):270–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.13549>
  30. Aamodt WW, Kluger BM, Mirham M, Job A, Lettenberger SE, Mosley PE, et al. Caregiver Burden in Parkinson Disease: A Scoping Review of the Literature from 2017-2022. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2024 Mar 8;37(2):96–113. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08919887231195219>
  31. Vasconcellos PRO, Rizzotto MLF, Taglietti M. Hospitalization and mortality from Parkinson’s Disease in Brazil from 2008 to 2020. *Saúde em Debate* [Internet]. 2023;47(137):196–206. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-11042023000200196&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042023000200196&tlng=en)
  32. Santos GF, Silva G de QN e, Moreira DR, Vergutz BG, Carvalho JP de M, Pessoa JPA, et al. Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 Jan 3;11(1):e13511124535. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24535>
  33. Bovolenta TM, Schumacher-Schuh AF, Santos-Lobato BL dos, Godeiro Júnior C de O, Silva DJ da, Nicaretta D, et al. Average annual cost of Parkinson’s disease in a Brazilian multiethnic population. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2023 Dec;117:105897. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802023009768>
  34. Ministério da Saúde(Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência T e IE em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson [Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017]. 2017;
  35. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, F. Andrade LA, Ferraz HB, et al. Guidelines for Parkinson’s disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology - motor symptoms. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 Mar;80(3):316–29. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2022000300316&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2022000300316&tlng=en)
  36. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson’s disease. *Mov Disord*

- [Internet]. 2004 May 20;19(5):513–7. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20041>
37. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson’s disease. *Mov Disord* [Internet]. 2005 Nov 21;20(11):1502–7. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20602>
  38. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - ANVISA [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 10]. Available from: Varying prevalence rates have been reported for neuropsychiatric symptoms in PD patients depending on methodology, with up to 70% reporting symptoms consistent with depression [5], 40% for anxiety [6], 30% hallucinations [7], 43% apathy [6]
  39. Hauser RA, Giladi N, Poewe W, Brotchie J, Friedman H, Oren S, et al. P2B001 (Extended Release Pramipexole and Rasagiline): A New Treatment Option in Development for Parkinson’s Disease. *Adv Ther* [Internet]. 2022 May 10;39(5):1881–94. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-022-02097-2>
  40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Parkinson’s disease in adults [Internet]. NICE Guideline. 2017 [cited 2025 Jul 15]. p. 1–14. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng71](http://www.nice.org.uk/guidance/ng71)
  41. Haute Autorité de Sante (HAS). Conférence de consensus La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris [Internet]. 2006 [cited 2025 Jul 15]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques)
  42. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pramipexole (Mirapexin) [Internet]. Medicines Advice. 2009 [cited 2024 Nov 29]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pramipexole-mirapexin-abbreviatedsubmission-58009/>
  43. Ministério da Saúde (Brasil). Listas de preços de medicamentos [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
  44. Ebersbach G, Baas H, Csoti I, Müngersdorf M, Deuschl G. Scales in Parkinson’s disease. *J Neurol* [Internet]. 2006 Sep;253(S4):iv32-iv35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-006-4008-0>
  45. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson’s disease. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Jan 28;24(S2). Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22600>
  46. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. 2007 Jul;4(7):28–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
  47. Forkmann T, Scherer A, Boecker M, Pawelzik M, Jostes R, Gauggel S. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2011 May 14;11:83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21569566>
  48. Hossack T, Woo H. Validation of a patient reported outcome questionnaire for assessing success of endoscopic prostatectomy. *Prostate Int* [Internet]. 2014 Dec;2(4):182–7.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599074>

49. Schapira AH V., Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):216–24.
50. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;j4008.
52. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 72 p.
53. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
54. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;i4919.
55. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis.* 2020.
56. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E MZ, editor. *JBI Manual for Evidence Synthesis.* 2020.
57. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson’s disease. *Mov Disord [Internet].* 2010 Nov 15;25(15):2542–9. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23317>
58. Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Poewe W, Schapira AHV, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson’s disease. *Mov Disord [Internet].* 2010 Oct 30;25(14):2326–32. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23262>
59. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease. *Neurology [Internet].* 2011 Aug 23;77(8):759–66. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e31822affb0>
60. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease. *Neurology [Internet].* 2011 Aug 23;77(8):767–74. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e31822affdb>
61. Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Kagimura T, et al. Efficacy and Safety of Extended- Versus Immediate-Release Pramipexole in Japanese Patients With Advanced and L-dopa–Undertreated Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol [Internet].* 2012 Jul;35(4):174–81. Available from: <https://journals.lww.com/00002826-201207000->

62. Schapira AH V., Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 Jan 27;20(1):50–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x>
63. Schapira AH V., Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 Jan 31;20(1):180–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2012.03822.x>
64. Hauser RA, Schapira AH V., Barone P, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2014 May 4;21(5):736–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12375>
65. Wang Y, Sun S, Zhu S, Liu C, Liu Y, Di Q, et al. The efficacy and safety of pramipexole ER versus IR in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2014 Dec 2;3(1):11. Available from: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-9158-3-11>
66. Shen T, Ye R, Zhang B. Efficacy and safety of pramipexole extended-release in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017 Jun 8;24(6):835–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13303>
67. Shen Z, Kong D. Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug;97(34):e11316. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201808240-00002>
68. Xiang W, Sun YQ, Teoh HC. Comparison of nocturnal symptoms in advanced Parkinson's disease patients with sleep disturbances: pramipexole sustained release versus immediate release formulations. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 Jul;Volume 12:2017–24. Available from: <https://www.dovepress.com/comparison-of-nocturnal-symptoms-in-advanced-parkinsons-disease-patien-peer-reviewed-article-DDDT>
69. Ruan X, Lin F, Wu D, Chen L, Weng H, Yu J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Advanced Parkinson's Disease With Motor Fluctuations: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 Oct 29;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.728083/full>
70. Schapira A, Fox S, Hauser R, Jankovic J, Jost W, Kulisevsky J, et al. Safinamide significantly improves responder rates in fluctuating Parkinson's disease (PD) patients as add-on to levodopa (SETTLE) [Poster]. *Mov Disord*. 2013;28.
71. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 1997 Oct;49(4):1060–5. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.49.4.1060>

72. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results from a European multicenter trial. *Mov Disord* [Internet]. 2005 May 22;20(5):602–10. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.20397>
73. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
74. Dicloridrato de pramipexol [Bula]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2023.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Painel de Preço da Saúde [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2025 Aug 8]. Available from: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html)
76. Ministério da Saúde (Brasil). Sistemas de Informações Ambulatoriais do SUS [Internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2024. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
77. Zhou H, Li S, Yu H, Sun S, Wan X, Zhu X, et al. Efficacy and Safety of Pramipexole Sustained Release versus Immediate Release Formulation for Nocturnal Symptoms in Chinese Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Pilot Study. Colosimo C, editor. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2021 Mar 3;2021:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2021/8834950/>
78. Citterio C, Baccini M, Orlandi E, Di Nunzio C, Cavanna L. Second-line chemotherapy for the treatment of metastatic pancreatic cancer after first-line gemcitabine-based chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Jul;9(51):29801–9.
79. Petrelli F, Parisi A, Tomasello G, Mini E, Arru M, Russo A, et al. Comparison of different second line treatments for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023 Jun;23(1):212.
80. Takanashi M, Shimo Y, Hatano T, Oyama G, Hattori N. Efficacy and Safety of a Once-daily Extended-release Formulation of Pramipexole Switched from an Immediate-release Formulation in Patients with Advanced Parkinson's Disease: Results from an Open-label Study. *Drug Res (Stuttg)* [Internet]. 2013 Jul 24;63(12):639–43. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1351257>
81. Zhou C, Lou J, Zhang Y, Zhong L, Chen Y, Lu F, et al. Long-Acting Versus Standard Non-Ergot Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2014 Apr 3;20(4):368–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.12239>
82. Elmer L, Litman P, Friedman H, Fitzer-Attas C, Oren S. P2B001 (low dose combination of extended-release pramipexole and rasagiline) versus titrated extended-release pramipexole in the management of early Parkinson's disease: Exploratory findings from a randomized, controlled trial (S32.010). *Neurology* [Internet]. 2023 Apr 25;100(17\_supplement\_2). Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000203489>
83. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *Bmj*. 2023;1–10.
84. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism. *Neurology* [Internet]. 1967 May;17(5):427–427. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.17.5.427>

85. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* [Internet]. 1995 Jun;4(3):241–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02260863>
86. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port* [Internet]. 2013 Dec 20;26(6):664–75. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1317>
87. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* [Internet]. 1991 Nov 1;14(6):540–5. Available from: <http://academic.oup.com/sleep/article/14/6/540/2742871>
88. Johns M. The Epworth Sleepiness Scale [Internet]. About the ESS. 2024 [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>
89. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Manejo das complicações motoras na doença de Parkinson [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 10]. Available from: <https://www.sbgg-sp.com.br/manejo-das-complicacoes-motoras-na-doenca-de-parkinson/#:~:text=Na fase moderada%2C surge o,motores e%2Fou não motores.>

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO –  
PISA CR**

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas  
sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## **ANEXO 2. PREÇO – PISA CR**

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
EMBASE	<a href="http://www.embase.com">www.embase.com</a>	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação do risco de viés dos ECRs, foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (52), que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam cada um dos desfechos como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.(52)

Apenas o estudo de Rascol *et al.*, 2010 (58) apresentou risco de viés incerto por não ter informado sobre a ocultação da sequência de alocação. Os demais ECRs apresentaram baixo risco de viés, conforme consta na Figura 16. (57–61,65)

Figura 16. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	Hauser, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	UPDRS II + III	1	+	+	+	+	+	+
2	Hauser, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	+	+	+	+	+	+
3	Hauser, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	+	+	+	+	+	+
4	Hauser, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	QVRS	1	+	+	+	+	+	+
5	Hauser, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	+	+	+	+	+	+
6	Rascol, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	UPDRS II + III	1	!	+	+	+	+	!
7	Rascol, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	!	+	+	+	+	!
8	Rascol, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	!	+	+	+	+	!
9	Rascol, 2010	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	!	+	+	+	+	!
10	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	UPDRS II+III	1	+	+	+	+	+	+
11	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	+	+	+	+	+	+
12	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	+	+	+	+	+	+
13	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Tempo "on" e tempo "off"	1	+	+	+	+	+	+
14	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	QVRS	1	+	+	+	+	+	+
15	Schapira, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	+	+	+	+	+	+
16	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PDRS II + III	1	+	+	+	+	+	+
17	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	+	+	+	+	+	+
18	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	+	+	+	+	+	+
19	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Adeção	1	+	+	+	+	+	+
20	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	QVRS	1	+	+	+	+	+	+
21	Poewe, 2011	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	+	+	+	+	+	+
22	Mizuno, 2012	Pramipexol LP	Pramipexol LI	UPDRS II + III	1	+	+	+	+	+	+
23	Mizuno, 2012	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	+	+	+	+	+	+
24	Mizuno, 2012	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	+	+	+	+	+	+
25	Mizuno, 2012	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Tempo "on" e tempo "off"	1	+	+	+	+	+	+
26	Mizuno, 2012	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	+	+	+	+	+	+
27	Wang, 2014	Pramipexol LP	Pramipexol LI	UPDRS II + III	1	+	+	+	+	+	+
28	Wang, 2014	Pramipexol LP	Pramipexol LI	CGI-I	1	+	+	+	+	+	+
29	Wang, 2014	Pramipexol LP	Pramipexol LI	PGI-I	1	+	+	+	+	+	+
30	Wang, 2014	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Tempo "on" e tempo "off"	1	+	+	+	+	+	+
31	Wang, 2014	Pramipexol LP	Pramipexol LI	Segurança	1	+	+	+	+	+	+

+ Low risk  
! Some concerns  
- High risk

D1 Randomisation process  
 D2 Deviations from the intended interventions  
 D3 Missing outcome data  
 D4 Measurement of the outcome  
 D5 Selection of the reported result

Fonte: Higgins, 2019. (52) PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; UPDRS: *Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Para a avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. Essa ferramenta avalia 16 domínios: 1) pergunta da pesquisa, 2) protocolo da revisão, 3) critérios de inclusão, 4) busca na literatura, 5) seleção dos artigos; 6) extração dos dados, 7) estudo excluídos, 8) descrição dos estudos incluídos, 9) avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, 10) financiamento dos estudos incluídos; 11, 12 e 15) domínios para avaliação da meta-análise, 13) descrição dos resultados, 14) heterogeneidade e 16) conflito de interesse. Dentre os domínios avaliados, os domínios 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15 são os críticos que impactam a confiança no resultado da revisão. (78,79)

As revisões sistemáticas com meta-análises (66,67,69) incluídas apresentaram grau de confiança criticamente baixo por ter apresentado mais de uma falha em domínios críticos, conforme tabela abaixo.

	Shen, 2017 (66)		Shen, 2018 (67)		Ruan, 2021 (69)	
<b>1.As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
<b>2.O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

<b>3.Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</b>	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
<b>4.Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

						<input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
<b>5.Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
<b>6.Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
<b>7.Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

justificaram as exclusões?*		foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante		formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante		que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de casa estudo potencialmente relevante
<b>8.Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input type="checkbox"/> Descreveram população <input type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input checked="" type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes <input type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input type="checkbox"/> Descreveram população <input type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input checked="" type="checkbox"/> Tempo de seguimento

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

<p><b>9.Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*</b></p>	<p><b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  <b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim Parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaio Clínico randomizados</p>	<p><b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e  <input type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:  <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e  <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico  <b>Ensaio Clínico não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> De confusão, e  <input type="checkbox"/> De viés de seleção  Para Sim, deve ser avaliado também RoB:  <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e  <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	<p><b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  <b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim Parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaio Clínico randomizados</p>	<p><b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e  <input type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:  <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e  <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico  <b>Ensaio Clínico não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> De confusão, e  <input type="checkbox"/> De viés de seleção  Para Sim, deve ser avaliado também RoB:  <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e  <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	<p><b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  <b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim Parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaio Clínico randomizados</p>	<p><b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e  <input type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:  <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e  <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico  <b>Ensaio Clínico não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> De confusão, e  <input type="checkbox"/> De viés de seleção  Para Sim, deve ser avaliado também RoB:  <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e  <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias</p>
---	--	---	--	---	--	--

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

						mensurações e análises de um desfecho específico
<b>10.Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	<b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	<b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	<b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
<b>11.Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<b>ECR</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. <b>Ensaio clínico não-randomizados</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo,	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<b>ECR</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. <b>Ensaio clínico não-randomizados</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo,	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<b>ECR</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade. <b>Ensaio clínico não-randomizados</b> <b>Para Sim:</b> <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

		ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		<input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
<b>12. Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input checked="" type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

síntese de evidências?		possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.		em estimativas sumárias de efeito.		realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
<b>13.Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
<b>14.Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?</b>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
<b>15.Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	<input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	magnitude do impacto do viés de publicação.		discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16.Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input checked="" type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
Confiança no resultado Avaliação global	Criticamente baixo		Criticamente baixo		Criticamente baixo	

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. <b>Takanashi <i>et al.</i></b>	2013	(80)	Estudo não randomizado
2. <b>Zhou <i>et al.</i></b>	2014	(81)	Estudo mais atual já incluído
3. <b>Elmer <i>et al.</i></b>	2023	(82)	<i>Abstract</i>
4. <b>Zhou <i>et al.</i></b>	2021	(77)	Número de pacientes em cada braço

Fonte: elaboração própria.

## ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

### ECRs

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Certainty assessment				Outras considerações	Certainty
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
<b>UPDRS II + III</b>								
6	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>CGI-I</b>								
6	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>CGI-I</b>								
6	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>Tempo "on" e tempo "off"</b>								
3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
<b>Adesão</b>							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>QVRS</b>							
3	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Segurança</b>							
6	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

RSMA

№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Certainty assessment				Outras considerações	Certainty
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
UPDRS II + III								
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
CGI-I								
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
PGI-I								
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	
Tempo "on" e tempo "off"								
1	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
Segurança							
2	RSMA	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. RSMA: revisão sistemática com meta-análise; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; CGI-I: *Clinical Global Impression–Improvement*; PGI-I: *Patient Global Impression–Improvement*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. ECR: ensaio clínico randomizado. A RSMA foi inserida no GRADE com delineamento de estudo de ECRs por terem incluído apenas esse tipo de estudo.

Resultados graves foram devido ao alto risco de viés. resultados graves devido ao amplo intervalo de confiança.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

Classificação da qualidade da evidência da RS com meta-análise em rede de Ruan *et al.*, 2021. (69)

Desfecho	Estimativa direta		Estimativa indireta		Network		
	GRADE	Intransitividade	Imprecisão	GRADE	Incoerência	Imprecisão	GRADE
UPDRSII	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Tempo "off"	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fonte: elaboração própria. (83) RSMA: revisão sistemática com meta-análise; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*,

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

## ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

### Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

### Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas\* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

159

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

#### **DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

22/08/2025

*Vanessa Helena Amaral*

Assinatura

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p>

	Não <input checked="" type="checkbox"/>
--	---

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

22/08/2025

*Janessa Jones*

Assinatura

Nome: Enzo Waiti Asano	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Eurofarma.

- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

22/08/2025

*Enzo Weini Assano*

Assinatura

Nome: Rafael Guilen de Oliveira	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

**Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:**

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

**DECLARAÇÃO:**

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

22/08/2025

Rafael Guillem de Oliveira

Assinatura



Declaração conflito  
Ricardo brioschi.pdf



Declaração conflito  
Thiago de Oliveira N

**Pisa**  
**(dicloridrato de pramipexol)**

Bula para profissional de saúde  
Comprimido de liberação prolongada  
0,375 mg, 0,750 mg e 1,50 mg

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Pisa**  
(dicloridrato de pramipexol)

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de liberação prolongada 0,375 mg e 0,750 mg: embalagem com 10 e 30 comprimidos.  
Comprimido de liberação prolongada 1,5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

dicloridrato de pramipexol monoidratado ..... 0,375  
mg\*

Excipientes q.s.p.\*\*\*\* ..... 1  
comprimido

\*Equivalente a 0,26 mg de pramipexol.

dicloridrato de pramipexol monoidratado ..... 0,75  
mg\*\*

Excipientes q.s.p.\*\*\*\* ..... 1  
comprimido

\*\*Equivalente a 0,52 mg de pramipexol.

dicloridrato de pramipexol monoidratado ..... 1,5  
mg\*\*\*

Excipientes q.s.p.\*\*\* ..... 1  
comprimido

\*\*\*Equivalente a 1,05 mg de pramipexol.

\*\*\*\*Excipientes: hipromelose, carbômer, amido, dióxido de silício e estearato de magnésio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Pisa (dicloridrato de pramipexol) é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia (sem levodopa) ou associado à levodopa.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 3 estudos duplos-cegos, randomizados, multicêntricos e controlados por placebo, na avaliação da eficácia e segurança do pramipexol em comprimidos de liberação prolongada (ER) uma vez ao dia e de liberação imediata (IR) 3 vezes ao dia, em doses tituladas e depois em doses fixas, Shapira e cols<sup>1</sup> concluíram que dos 507 pacientes elegíveis ao tratamento, a eficácia do comprimido de liberação prolongada foi comparável e descritivamente demonstrada já na semana 33 do estudo, em doses diárias equivalentes ao comprimido de liberação imediata, e em relação à segurança, apresentou menores índices de efeitos colaterais (54,9%) comparado ao placebo (55,6%) e ao pramipexol de liberação imediata (64%).

Poewe e cols<sup>2</sup> demonstraram também resultados semelhantes em termos de eficácia e segurança em relação a ambos os comprimidos de pramipexol (IR e ER), com resultados discretamente inferiores ao placebo em relação à incidência de eventos adversos. A conclusão desses autores foi de não inferioridade em relação às apresentações, tanto em termos de eficácia quanto à tolerabilidade.

Dansirikul e cols<sup>3</sup> analisaram o comportamento sob a ótica da farmacocinética entre os comprimidos ER e IR de pramipexol. Baseando-se em 699 pacientes, predominantemente caucasianos e em dois modelos compartimentais de absorção de pramipexol, concluíram após 2 anos e 9 meses de estudo que os parâmetros farmacocinéticos de pramipexol de liberação

imediate tomado 3 vezes ao dia é comparável ao de liberação prolongada em dose única diária, com melhor tolerabilidade e semelhante eficácia.

### **Doença de Parkinson**

Lilienthal e cols<sup>4</sup> constataram que a eficácia de pramipexol manteve-se por todo o período de duração dos estudos clínicos controlados, que foi de aproximadamente 6 meses. Em estudos abertos, em andamento, iniciados há mais de 3 anos, não se verificaram sinais de diminuição da eficácia.

A eficácia e a tolerabilidade da troca noturna do comprimido de liberação imediata para o comprimido de liberação prolongada na mesma dose diária foram avaliadas em um estudo clínico duplo-cego por Debove-Debieuvre e cols<sup>5</sup> em pacientes com doença de Parkinson precoce.

A eficácia foi mantida em 87 dos 103 pacientes que fizeram a troca de terapia. Desses 87 pacientes, 82,8% não tiveram a dose alterada, 13,8% tiveram aumento da dose e 3,4% tiveram a dose diminuída. A alteração da linha de base foi considerada não clinicamente relevante para metade dos 16 pacientes que não cumpriram com os critérios de manutenção da eficácia na pontuação UPDRS partes II + III. Um paciente que realizou a troca apresentou reação adversa, levando à descontinuação da terapia

### **Principais referências bibliográficas:**

1. Schapira A, Barone P, Hauser RA, et al, Pramipexole ER Studies Group. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. *Mov Disord* 24 (Suppl 1), S277 - S278, Abstr We-199 (2009).
2. Poewe W, Barone P, Hauser RA, et al, Pramipexole ER Studies Group. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. 13th Int Cong of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 7 - 11 Jun 2009. *Mov Disord* 24 (Suppl 1), S273, Abstr We-185 (2009).
3. Dansirikul C, Staab A, Salin L, et al. Population pharmacokinetic analysis of pramipexole extended-release formulation in Parkinson's disease (PD) patients. PAGE 2009, 18th Mtg of the Population Approach Group, St. Petersburg, 23 - 26 Jun 2009 (Poster).
4. Lilienthal J, Seiler KU. An open, uncontrolled, multicentre study to assess the effects, safety and tolerability of SND 919 in advanced Parkinson's disease (follow-up study of study no. 838.003 in Switzerland, Austria, Germany; study no. 838.008 in Denmark; study no. 838.005 in New Zealand) (U99-1608).
5. Debove-Debieuvre C, Rascol O, Sohr M. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel groups study to assess the Efficacy, Safety and Tolerability of switching patients with early Parkinson's disease (PD) from Pramipexole IR to Pramipexole ER or Pramipexole IR. (U08-1964-01).

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Farmacodinâmica**

Pisa (dicloridrato de pramipexol) contém pramipexol, um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores da subfamília D2 da dopamina, tem afinidade preferencial pelos receptores D3 e apresenta atividade intrínseca completa.

Este medicamento alivia as disfunções motoras do parkinsoniano por meio de estimulação dos receptores de dopamina no corpo estriado. Estudos em animais demonstraram que o pramipexol inibe a síntese, a liberação e o *turnover* da dopamina. O pramipexol protege os neurônios dopaminérgicos da degeneração devida à isquemia ou à neurotoxicidade induzida por metanfetamina.

Estudos in vitro demonstraram que o pramipexol protege os neurônios da neurotoxicidade da levodopa.

Observou-se diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos. Em um estudo clínico com voluntários saudáveis onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, empregando-se comprimidos de liberação prolongada de Pisa (dicloridrato de pramipexol) (a cada 3 dias) até 4,5 mg/dia, observou-se aumento na pressão arterial e frequência cardíaca. Esse efeito, contudo, não foi observado em estudos com pacientes.

### **Farmacocinética**

O pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do pramipexol é superior a 90% e a concentração plasmática máxima ocorre em cerca de 6 horas. Geralmente, os alimentos não afetam a biodisponibilidade do pramipexol. Um ligeiro aumento de cerca de 20% no pico de concentração e um atraso de cerca de 2 horas no tempo para atingir o pico de concentração após uma refeição rica em gordura, não são consideradas clinicamente relevantes.

O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais, independentemente da forma farmacêutica. Em humanos, o pramipexol apresenta baixo índice de ligação às proteínas

plasmáticas (<20%) e grande volume de distribuição (400 L). Observaram-se altas concentrações em tecido cerebral de ratos (aproximadamente 8 vezes a concentração plasmática).

Em humanos, o pramipexol é pouco metabolizado. A excreção renal do pramipexol não metabolizado é a principal via de eliminação (cerca de 80% da dose). Aproximadamente 90% da dose marcada com <sup>14</sup>C é excretada através dos rins, enquanto menos de 2% são eliminados nas fezes.

A depuração total do pramipexol é de aproximadamente 500 mL/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 mL/min. A meia vida de eliminação (t<sub>1/2</sub>) varia de 8 horas nos jovens a 12 horas nos idosos.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Insuficiência Renal**

Ao se prescrever Pisa (dicloridrato de pramipexol) para pacientes com insuficiência renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR.

##### **Alucinações e comportamento anormal**

Alucinações e confusão são reações adversas conhecidas do tratamento com agonistas da dopamina e com levodopa em pacientes com a doença de Parkinson. As alucinações foram mais frequentes quando Pisa (dicloridrato de pramipexol) foi administrado em associação com levodopa em pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado do que quando administrado como monoterapia em pacientes com doença de Parkinson em estágio inicial da doença. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer.

Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir.

Os pacientes e cuidadores devem estar cientes de que foram relatados casos de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões) em pacientes tratados com medicamentos com ação dopaminérgica como, por exemplo, compulsão alimentar e por compras, hipersexualidade e jogo patológico. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

##### **Pacientes com distúrbios psicóticos**

Pacientes com distúrbios psicóticos devem ser tratados com agonistas de dopamina somente se os benefícios potenciais superarem os riscos. A coadministração de antipsicóticos com pramipexol não é recomendável, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas da dopamina.

##### **Manifestação súbita de sono e sonolência**

Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao Pisa (dicloridrato de pramipexol), incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias. Considerando que sonolência é um evento adverso frequente com consequências potencialmente sérias, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que tenham experiência suficiente com Pisa (dicloridrato de pramipexol) para estimar se ocorre prejuízo no desempenho mental e/ou motor. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas se ocorrer aumento de sonolência ou de episódios de sono súbito durante as atividades diárias (por exemplo, durante conversas, refeições, etc.), em qualquer momento do tratamento, e devem consultar o médico.

##### **Hipotensão Postural**

Deve-se ter cautela nos casos de doença cardiovascular grave. Recomenda-se monitorar a pressão sanguínea, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão postural associada ao tratamento dopaminérgico.

##### **Distonia**

Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar distonia axial como torcicolo anterior (antecolo), camptocormia (flexão anterior do tronco) ou pleurotótono (flexão lateral do tronco – Síndrome de Pisa). A distonia tem sido ocasionalmente relatada após o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol, embora uma clara relação causal não tenha sido estabelecida. A distonia também pode ocorrer vários meses após o início ou ajuste da medicação. Em caso de distonia, o regime da medicação dopaminérgica deve ser revisto e um ajuste deve ser considerado.

##### **Descontinuação do tratamento na Doença de Parkinson**

Foram relatados sintomas sugestivos de uma síndrome neuroléptica maligna após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

### **Síndrome de abstinência medicamentosa**

Foram relatados casos de síndrome de abstinência medicamentosa durante ou após a descontinuação do uso de agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol. Os fatores de risco podem incluir alta exposição dopaminérgica cumulativa. Os sintomas de abstinência não respondem à levodopa e podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, transpiração e dor. Antes da descontinuação, os pacientes devem ser informados sobre o potencial surgimento dos sintomas de abstinência medicamentosa e monitorados de perto durante e após a descontinuação do medicamento. No caso da manifestação de sintomas severos de abstinência, deve-se considerar a re-administração temporária de um agonista dopaminérgico na dose eficaz mais baixa.

### **Melanoma**

Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson têm maior risco (aproximadamente 2 a 6 vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. No entanto, ainda não foi esclarecido se este aumento no risco é devido à doença de Parkinson ou a outros fatores, como os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Por estas razões, aconselha-se que pacientes e médicos monitorem a ocorrência de melanoma ao utilizarem pramipexol ou outros medicamentos dopaminérgicos.

### **Alterações na retina em ratos albinos**

Observaram-se alterações patológicas (degeneração e perda de células fotorreceptoras) na retina de ratos albinos em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos. A avaliação das retinas de camundongos albinos, ratos não albinos, macacos e cobaias não revelou alterações similares. Ainda não se estabeleceu a relevância potencial deste efeito em humanos, porém não se pode negligenciá-lo, porque pode envolver a ruptura de um mecanismo que ocorre em todos os vertebrados (descamação do disco).

### **Medicamento remanescente nas fezes**

Alguns pacientes relataram a ocorrência de remanescentes nas fezes que se assemelham aos comprimidos intactos de dicloridrato de pramipexol. Se o paciente relatar tal situação, o médico deverá reavaliar a resposta do paciente à terapia.

### **Mania e Delírio**

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o controle do desenvolvimento de mania e delírio. Pacientes e cuidadores devem ser alertados que episódios de mania e de delírio podem surgir com o tratamento com pramipexol. A redução de dose ou a descontinuação gradual devem ser consideradas se tais sintomas se desenvolverem.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir. Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao Pisa (dicloridrato de pramipexol), incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias.

Estudos de toxicidade de doses repetidas demonstraram que o pramipexol exerce efeitos funcionais, principalmente envolvendo o SNC e, em ratos, o sistema reprodutor das fêmeas, provavelmente devido à exacerbação dos seus efeitos farmacodinâmicos.

Investigaram-se os efeitos potenciais do pramipexol na função reprodutiva de ratos e coelhos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas.

Devido ao efeito indutor de hipoprolactinemia e ao fato da prolactina exercer um papel importante na função reprodutiva de ratas, os efeitos do pramipexol na gravidez e na fertilidade da fêmea não foram totalmente elucidados.

O atraso no desenvolvimento sexual (ou seja, separação prepucial e abertura do canal vaginal) foi observado em ratos. A relevância em humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Em estudo de carcinogenicidade, ratos machos desenvolveram hiperplasia das células de *Leydig* e adenomas que podem ser explicados pela ação inibitória do pramipexol sobre a prolactina. Este fato não é clinicamente relevante em humanos. O mesmo estudo também demonstrou que doses de 2 mg/kg ou mais (sob a forma salina) associam-se com degeneração da retina de ratos albinos. O mesmo efeito não ocorreu em ratos não albinos, nem em camundongos albinos de um estudo da carcinogenicidade de 2 anos, nem em outras espécies estudadas.

### **Gravidez, lactação e fertilidade** Gravidez:

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas, em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas. Pisa (dicloridrato de pramipexol) somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

#### Lactação:

A excreção do Pisa (dicloridrato de pramipexol) no leite de lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração do fármaco foi maior no leite materno do que no plasma. Como o tratamento com Pisa (dicloridrato de pramipexol) inibe a secreção da prolactina em humanos, espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, Pisa (dicloridrato de pramipexol) não deve ser utilizado durante a amamentação. Fertilidade:

Os efeitos na fertilidade humana ainda não foram estudados. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade masculina.

**O Pisa (dicloridrato de pramipexol) está classificado na categoria de risco C na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se no homem que o pramipexol se liga às proteínas plasmáticas em uma extensão muito baixa (<20%) e apresenta pouca biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetem a ligação com proteínas plasmáticas ou a eliminação por biotransformação.

Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de fármacos de pH básico (catiônicos), tais como cimetidina, ou que sejam eliminados por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com dicloridrato de pramipexol, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos. No caso de tratamento concomitante com essa classe de medicamentos (inclusive amantadina), deve-se ter cautela com os sinais de hiperestimulação dopaminérgica, tais como discinesia, agitação ou alucinações. Em tais casos, é necessária a redução da dose.

A selegilina e a levodopa não influenciam a farmacocinética do pramipexol. A extensão total da absorção ou eliminação da levodopa não é alterada pelo pramipexol. Não foi avaliada a interação com anticolinérgicos e amantadina. Como os anticolinérgicos são eliminados principalmente através do metabolismo hepático, as interações farmacocinéticas com pramipexol são, praticamente, improváveis. É possível haver interação com amantadina por terem a mesma via de excreção renal.

### Medicamentos antipsicóticos

A coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol não é recomendada, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas de dopamina.

Durante o aumento da dose de Pisa (dicloridrato de pramipexol) em pacientes com doença de Parkinson, recomenda-se diminuir a dose de levodopa e manter a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos.

Devido aos possíveis efeitos aditivos, recomenda-se cautela quando os pacientes estiverem tomando, juntamente com o dicloridrato de pramipexol, qualquer outro medicamento sedativo ou álcool e medicamentos que aumentem os níveis plasmáticos de pramipexol (por exemplo, cimetidina).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas do produto

Os comprimidos de 0,375 mg e 0,75 mg são circulares, binconvexos, brancos, sem vinco. Os comprimidos de 1,5 mg são oblongos, binconvexos, brancos, sem vinco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de liberação prolongada devem ser tomados uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário. Devem ser ingeridos inteiros por via oral com água, e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados; podem ser tomados com ou sem alimentos.

Em caso de esquecimento de dose, deve-se administrar a dose perdida em até 12 horas em relação ao horário correto de tomada. Após 12 horas, a dose esquecida deve ser desconsiderada e a próxima dose deve ser tomada no horário habitual.

- **Tratamento inicial:** A posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. Desde que o paciente não apresente reações adversas intoleráveis, a dose deve ser aumentada até que se atinja o máximo efeito terapêutico.

Esquema posológico ascendente de Pisa (dicloridrato de pramipexol)

Semana	Posologia	Dose diária total
--------	-----------	-------------------

1	1 comprimido 0,375 mg	0,375 mg
2	1 comprimido 0,75 mg	0,75 mg
3	1 comprimido 1,50 mg	1,50 mg

Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia.

Pacientes que já tomam Pisa (dicloridrato de pramipexol) comprimidos podem ter sua terapia alterada para Pisa (dicloridrato de pramipexol) comprimidos de liberação prolongada de um dia para o outro, com a mesma dose diária.

- Tratamento de manutenção: A dose individual deve situar-se no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia. Nos estudos clínicos, tanto no estágio inicial como no estágio avançado da doença, observou-se durante o aumento da dose que a eficácia terapêutica se iniciou a partir de doses diárias de 1,5 mg. Este fato não impede que doses maiores que 1,5 mg/dia possam propiciar um benefício terapêutico adicional em alguns pacientes. Isto se aplica principalmente a pacientes no estágio avançado da doença, nos quais se pretenda reduzir a dose da levodopa.
- Descontinuação do tratamento: Deve-se diminuir a dose em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg. Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.
- Pacientes em tratamento com levodopa: Recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de Pisa (dicloridrato de pramipexol) como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.
- Pacientes com insuficiência renal: A eliminação do pramipexol depende da função renal. Recomenda-se a seguinte posologia durante o tratamento inicial:
- Pacientes com depuração de creatinina acima de 50 mL/min: não há necessidade de redução da dose diária ou frequência da dose.
- Pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 50 mL/min: o tratamento deve ser iniciado com 0,375 mg de Pisa (dicloridrato de pramipexol) comprimidos de liberação prolongada em dias alternados. Antes de aumentar para dose diária após uma semana, deve-se ter cautela e ser realizada uma cuidadosa avaliação da resposta terapêutica e tolerabilidade. Se for necessário um aumento adicional na dose, a dose diária deve ser aumentada em 0,375 mg de pramipexol em intervalos semanais até uma dose máxima de 2,25 mg de pramipexol por dia.
- Pacientes com depuração de creatinina abaixo de 30 mL/min: não existem dados disponíveis para o tratamento destes pacientes com Pisa (dicloridrato de pramipexol) comprimidos de liberação prolongada. Deve-se considerar o uso de Pisa (dicloridrato de pramipexol) comprimidos.

Se a função renal diminuir durante o tratamento de manutenção, as recomendações acima devem ser seguidas.

- Pacientes com insuficiência hepática: Não se considera necessário reduzir a dose.

A segurança e eficácia de Pisa (dicloridrato de pramipexol) não foram estabelecidas em crianças e adolescentes até 18 anos.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações muito comuns ( $\geq 1/10$ ): tontura, discinesia, sonolência, náusea.
- Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ): comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso incluindo perda de apetite.
- Reações incomuns ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ): pneumonia, compulsão por compras, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação, amnésia, hipercinesia, início súbito do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea (rash), aumento de peso.
- Reação rara: ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ): mania.

– Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca, torcicolo anterior (antecolo), e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonista da dopamina).

A incidência de hipotensão em comparação com placebo em pacientes sob tratamento com dicloridrato de pramipexol não aumentou. Contudo, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de dicloridrato de pramipexol é muito rápido. O dicloridrato de pramipexol pode estar associado com distúrbios da libido (aumento ou diminuição).

Os pacientes tratados com dicloridrato de pramipexol relataram a ocorrência de sono súbito durante a realização das atividades diárias, incluindo operação de veículos automotores, algumas vezes ocasionando acidentes. Alguns desses pacientes não relataram sinais de preocupação como sonolência, o que é comum em pacientes tomando pramipexol, a qual de acordo com o conhecimento atual sobre a fisiologia do sono, sempre o precede. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Alguns pacientes estavam recebendo outros medicamentos com propriedades potencialmente sedativas. Na maioria dos casos dos quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Foram relatados casos de falência cardíaca em estudos clínicos e experiência pós-marketing com pacientes sob o uso de pramipexol. Em um estudo farmacoepidemiológico o uso de pramipexol foi associado a um aumento do risco de falência cardíaca comparado ao não uso de pramipexol. Uma relação causal entre pramipexol e falência cardíaca ainda não foi demonstrada.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

**Sintomas:** espera-se que ocorram os eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, tais como náuseas, vômitos, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão.

**Tratamento:** não se conhece nenhum antídoto para a superdose de um agonista da dopamina. Se houver sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode ser indicada a administração de um agente neuroléptico. O tratamento da superdose pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição intravenosa e monitorização eletrocardiográfica. Não se demonstrou que a hemodiálise seja útil nesses casos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1174

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/11/2019.**

Fabricado e Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**



CENTRAL DE ATENDIMENTO  
[www.eurofarma.com](http://www.eurofarma.com)  
[euroatende@eurofarma.com](mailto:euroatende@eurofarma.com)

0800-704-3876



## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/02/2016	1265527/16-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
04/03/2016	1328514/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
29/08/2016	2231266/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
01/06/2017	1074583/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
12/12/2017	2274479/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
02/07/2019	0579846/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
13/01/2020	0115613/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada

21/04/2021	1524891/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações adversas	VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	0,375 mg, 0,75 mg e 1,5 mg comprimidos de liberação prolongada