

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ROTIGOTINA, COMPARADA A OUTROS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS DISPONÍVEIS NO SUS, PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ROTIGOTINE IN COMPARISON TO OTHER DOPAMINERGIC AGONISTS AVAILABLE IN THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM FOR TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE: RAPID EVIDENCE REVIEW

LIMA, Paulo Marcelo de Andrade¹
TOMICH, Lísia Gomes Martins de Moura²
CAETANO, Rafaella de Carvalho³
SILVA, Hidelberto Matos⁴

1 - Farmacêutico, Doutor em Fisiologia e Farmacologia, Docente na Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia Extensão Goiânia, paulo.lima@unirv.edu.br.

2 - Médica Infectologista, Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, Docente na Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia Extensão Goiânia; Docente do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, lisia.tomich@unirv.br.

3 - Médica Pneumologista, Mestre em Saúde Coletiva, Docente na Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia Extensão Goiânia, rafaella.caetano@unirv.edu.br.

4 - Biomédico, Doutor em Saúde Tropical e Saúde Pública, Docente na Universidade de Rio Verde – Campus Aparecida de Goiânia Extensão Goiânia, hidelbertomatos@unirv.edu.br.

RESUMO

Tecnologia: Rotigotina e outros medicamentos antiparkinsonianos, com ênfase em agonistas dopaminérgicos (bromocriptina e pramipexol). **Indicação:** Tratamento da doença de Parkinson. **Pergunta:** Há superioridade de eficácia e segurança da rotigotina, comparado aos agonistas dopaminérgicos disponíveis atualmente no SUS para o tratamento da doença de Parkinson? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (*overview*) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PubMed e utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Foram selecionadas três revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** A rotigotina não apresenta eficácia e segurança superiores ao pramipexol; não há quantidade de estudos suficientes para comparação com a bromocriptina.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson; Rotigotina; Bromocriptina; Pramipexol.

ABSTRACT

Lima PMA, Tomich LGMM, Caetano RC, Silva HM. Eficácia e segurança de rotigotina, comparada a outros agonistas dopaminérgicos disponíveis no SUS, para o tratamento da doença de Parkinson: revisão rápida de evidências. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago”. 2023;9(9g2):1-13.

Technology: Rotigotina and other antiparkinsonian medicines, with emphasis on dopaminergic agonists (bromocriptine and pramipexole). **Indication:** Treatment of Parkinson disease. **Question:** Is rotigotina more effective and safer than other dopamine agonists available in the Brazilian Public Health System for the treatment of Parkinson's Disease? **Methods:** Rapid evidence review (overview) from systematic reviews, with a literature search in the PubMed database by employing a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was evaluated using AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Results:** Three systematic reviews that met the inclusion criteria were selected. **Conclusion:** Rotigotina has not shown superior efficacy and safety when compared to pramipexole; there are insufficient studies for comparison with bromocriptine.

KEYWORDS: Parkinson's disease; Rotigotina; Bromocriptine; Pramipexole.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala "Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews" versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde).

COMT: Catecol-O-metiltransferase.

DP: Doença de Parkinson.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

iMAO: Inibidores da monoaminoxidase.

MAO: Monoaminoxidase.

MD: *mean difference* ou diferença média.

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

PubMed: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: Revisão rápida.

SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve.

SUS: Sistema Único de Saúde.

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scales.

INTRODUÇÃO

Contexto

Os distúrbios neurológicos são atualmente a principal fonte de incapacidade em todo o mundo e o envelhecimento da população tem aumentado a carga de distúrbios neurodegenerativos, incluindo a doença de Parkinson (DP)¹.

A DP é uma desordem neurodegenerativa prevalente em idosos devido a redução da dopamina

em virtude da destruição de células nervosas, particularmente em regiões dos gânglios da base que compõem a via nigroestriatal, sendo caracterizada por sintomas principalmente motores, como bradicinesia, rigidez e tremor, mas também por sintomas não motores, como distúrbios do sono, disfunção autonômica ou hiposmia^{2,3}.

Os medicamentos prescritos para a DP objetivam aumentar os níveis de dopamina no cérebro e auxiliar no controle dos sintomas motores e não motores. Dentre as classes farmacológicas dispõem-se de (I) inibidores da monoaminoxidase (iMAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT), agentes que inibem a degradação de dopamina; (II) agonistas dopaminérgicos; e (III) preparações de associação de levodopa (levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida), precursor químico da dopamina⁴.

A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas, especialmente a rigidez e a bradicinesia, sendo a escolha terapêutica inicial; no entanto, após alguns anos de tratamento, flutuações motoras e discinesias começam a surgir. A monoterapia com iMAO geralmente é bem tolerada na DP, mas é limitada a curtos períodos em indivíduos com incapacidade ainda leve. Os agonistas dopaminérgicos têm apresentado efeitos mais robustos e prolongados; os pacientes toleram a monoterapia em seus primeiros anos de tratamento com menos incidência de flutuações motoras e discinesias quando comparados aos pacientes tratados com levodopa, porém, com a progressão da doença, a eficácia diminui^{4,5}.

Na mais recente lista da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) divulgada em 2022, apenas a bromocriptina e o pramipexol estão incluídos entre os agonistas dopaminérgicos; a rotigotina, em sua apresentação na forma de adesivos transdérmicos, não foi contemplada⁶.

Registro da tecnologia na ANVISA

O medicamento Neupro®, princípio ativo rotigotina e indicado para o tratamento de sinais e sintomas da DP idiopática, possui registro na ANVISA sob o número 123610082 válido até agosto de 2029. Apresenta-se na forma de adesivos transdérmicos de 4,5 mg, 9,0 mg, 13,5 mg ou 18 mg com embalagens de 7 ou 28 adesivos para cada uma das concentrações. É produzido

pela indústria UCB Biopharma Ltda. Não há registros de genéricos ou similares.

Estágio de incorporação ao SUS

Rotigotina foi avaliada pela CONITEC em 2017 para a indicação de tratamento de sinais e sintomas da DP, mas não foi recomendada para ser incorporada à RENAME 2022, não estando disponível no SUS. De acordo com a avaliação final da CONITEC, o uso da rotigotina não demonstrou, até aquele momento, apresentar diferença significativa entre os demais agonistas dopaminérgicos, não havendo evidências de superioridade frente aos demais e tampouco estudos farmacoeconômicos que pudessem respaldar a sua incorporação ao PCDT⁷.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

A Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017, que aprovou o PCDT da DP, traz informações sobre o uso da rotigotina como opção de tratamento farmacológico. Esta portaria cita estudos que demonstram a eficácia clínica superior da rotigotina em monoterapia na forma de adesivos transdérmicos quando comparado ao grupo placebo. Entretanto, considerando a ausência de estudos farmacoeconômicos e as evidências de que a eficácia da rotigotina em relação a outros agonistas dopaminérgicos, como o pramipexol e ropinirol, não é superior, concluiu-se, assim, que não há evidências suficientes que respaldassem a inclusão da rotigotina no PCDT⁸.

Objetivo

Avaliar as evidências científicas dos desfechos de eficácia e segurança da rotigotina comparado à bromocriptina e ao pramipexol, fármacos agonistas dopaminérgicos disponíveis no SUS.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Rotigotina é mais eficaz e tolerável que os demais fármacos antiparkinsonianos agonistas dopaminérgicos disponíveis no SUS para o tratamento dos sinais e sintomas da DP?

P: Pacientes portadores da doença de Parkinson.

I: Rotigotina (em monoterapia ou associado).

C: Medicamentos disponíveis no SUS (bromocriptina e pramipexol).

O: Eficácia sobre os sintomas motores e segurança quanto aos efeitos adversos.

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para avaliação de tecnologias em saúde elaborada para direcionar decisões sobre políticas e práticas de saúde pública. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas que seguiu o protocolo proposto por Silva et al.⁹.

Crítérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas sobre a eficácia e segurança de rotigotina no tratamento dos sinais e sintomas da DP quando comparada à bromocriptina e ao pramipexol. Selecionaram-se revisões sistemáticas que incluíram o maior número de ensaios clínicos disponíveis na literatura e estudos com meta-análise, resumizando os dados dos desfechos e comparando direta ou indiretamente os medicamentos antiparkinsonianos de escolha, isto é, rotigotina com bromocriptina e pramipexol. Quanto aos idiomas, foram excluídos os artigos que não estivessem em inglês, francês, espanhol ou português.

Definição da estratégia e realização da busca

Na base Cochrane, com a estratégia "Parkinson's disease" in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2016 to 2023 in Cochrane Reviews', obtiveram-se 15 resultados, mas nenhuma publicação preencheu os critérios de inclusão.

Foi realizada busca na base de dados PubMed em maio de 2023 conforme os descritores informados no Quadro 1. Inicialmente, optou-se por empregar critérios mais sensíveis na busca com a finalidade de se abranger o maior número de evidências. Busca adicional foi realizada na página eletrônica da CONITEC, por relatórios de recomendação (com pareceres técnico-

científicos) produzidos pelo Ministério da Saúde do Brasil, além de busca manual nas referências bibliográficas em artigos de revisão.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas.

Estratégia na base PUBMED	Resultados
("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) AND ("rotigotine"[Supplementary Concept] OR "rotigotine"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter])	70

Fonte: os próprios autores deste artigo.

Seleção das evidências

Inicialmente, 70 títulos foram encontrados no PUBMED. Contudo, 48 artigos foram excluídos após leitura de títulos e resumos por não se tratarem de revisões sistemáticas com comparadores (1 revisão narrativa, 4 estudos de segurança de droga, 7 revisões sistemáticas de estudos que utilizaram placebo, 1 revisão sistemática de assunto não relacionado, 43 ensaios clínicos). Após análise por dois revisores de forma independente, dos 14 artigos selecionados para leitura completa, avaliou-se que três artigos apresentaram os critérios de inclusão e contemplaram esta RR.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica do estudo selecionado foi avaliada por dois revisores utilizando a ferramenta AMSTAR-2 para revisões sistemáticas¹⁰.

RESULTADOS

Análise das evidências disponíveis

O Quadro 2 apresenta o resumo analítico das revisões sistemáticas incluídas. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no Quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Ruan <i>et al.</i>¹¹
Objetivo	Comparar e ranquear agentes antiparkinsonianos agonistas dopaminérgicos com relação a sua eficácia e segurança.
Métodos	Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos randomizados indexados em PubMed, Embase e Cochrane até janeiro de 2021. Foram incluídos 20 estudos que abrangeram 6.560 pacientes e 8 diferentes agentes farmacológicos (placebo, pramipexol-IR, pramipexol-ER, ropinirol-IR, ropinirol-PR, rotigotina, sumanirol e apomorfina). A eficácia foi avaliada com base no "tempo ON sem discinesia problemática", "tempo ON", "tempo OFF", "UPDRS-III" e "UPDRS-II"; a segurança foi avaliada com base nos efeitos adversos resultantes do tratamento.
Conclusões	A sequência de eficácia para cada desfecho foi: (1) tempo ON sem discinesia problemática: apomorfina, pramipexol-IR e ropinirol-PR; (2) tempo ON: ropinirol-PR, pramipexol-IR e rotigotina; (3) tempo OFF: apomorfina, ropinirol-PR e pramipexol-IR; (4) UPDRS-III: pramipexol-IR, rotigotina e sumanirol; e (5) UPDRS-II: rotigotina, cabergolina e ropinirol-PR.
Limitações	Os autores revelaram dificuldades na confiança dos resultados em virtude do número reduzido de ensaios clínicos randomizados com algumas drogas, em especial, a apomorfina. Além disso, relataram que há carência de estudos com acompanhamento a longo prazo, havendo um limite não superior a 12 meses.
Evidência	RS de confiabilidade moderada (AMSTAR-2).
Estudo	Zhuo <i>et al.</i>¹²
Objetivo	Determinar a eficácia relativa de drogas utilizadas no tratamento da DP.
Métodos	Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos randomizados indexados em PubMed, Embase e Cochrane. A revisão sistemática avaliou 110 estudos que abrangeram 24.864 pacientes e 10 fármacos antiparkinsonianos (bromocriptina, cabergolina, lazabemida, levodopa, pergolida, pramipexol, rasagilina, ropinirol, rotigotina e selegilina). A eficácia foi avaliada com base na escala UPDRS I, II e III.
Conclusões	Levodopa, selegilina, ropinirol e rotigotina apresentaram maior eficácia e tolerância em comparação aos demais agentes antiparkinsonianos.
Limitações	Os autores informaram que uma limitação do estudo foi a inclusão apenas de tratamento em monoterapia, pois reconhecem que, em ensaios clínicos, é comum que ocorra associação de drogas no tratamento da DP na tentativa de reduzir efeitos adversos ou compensar a baixa eficácia observada em monoterapia.
Evidência	RS de confiabilidade fraca (AMSTAR-2).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Li <i>et al.</i>¹³
Objetivo	Comparar a incidência de efeitos adversos entre diferentes drogas utilizadas no tratamento da DP.
Métodos	Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados indexados em: PubMed, Embase e Cochrane até dezembro de 2015. A revisão sistemática incluiu 24 estudos randomizados, somando 6.911 pacientes com DP com idade superior a 50 anos de idade. Onze antiparkinsonianos foram avaliados: ropinirol, rasagilina, rotigotina, entacapona, apomorfina, pramipexol, sumanirol, bromocriptina, piribedil, pergolida e levodopa. Os efeitos adversos analisados incluíram náuseas, discinesia, tonturas, alucinações, constipação e sonolência.
Conclusões	Quando comparado ao placebo, a incidência de náuseas foi maior no tratamento com ropinirol, rotigotina, entacapona e sumanirol. Ropinirol também apresentou maior incidência de discinesia, enquanto os pacientes tratados com pramipexol apresentaram mais alucinações. Na comparação entre os tratamentos, foi verificado que a incidência de náuseas e alucinações foram maiores nos pacientes tratados com pergolida; discinesia e sonolência foram maiores no tratamento com ropinirol; tontura foi maior com o piribedil e, por fim, constipação foi maior com a bromocriptina. Ropinirol, bromocriptina e piribedil foram aquelas que apresentaram maior taxa de incidência de efeitos adversos de náuseas, discinesia, alucinações, tontura e sonolência, devendo, portanto, serem evitadas no tratamento da DP.
Limitações	Os autores revelaram que houve dificuldades na interpretação dos resultados em virtude das variações encontradas no estudo do ponto de vista de equidade das intervenções. Ademais, para algumas drogas, houve falta de tamanho amostral para uma análise confiável como, por exemplo, a avaliação de efeitos colaterais da pergolida, pois foi encontrado em apenas um estudo.
Evidência	RS de confiabilidade moderada (AMSTAR-2).

Fonte: os próprios autores deste artigo.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Ruan <i>et al.</i>¹¹	S	S	S	S	S	N	S	SP	S	N	S	S	S	N	N	S	Moderada
Zhuo <i>et al.</i>¹²	S	SP	N	SP	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N	S	Fraca
Li <i>et al.</i>¹³	S	SP	S	SP	S	S	SP	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Moderada

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores deste artigo.

DISCUSSÃO

Síntese dos resultados

A revisão sistemática mais recente sobre eficácia e segurança de agentes antiparkinsonianos foi conduzida por Ruan et al.¹¹. Este estudo definiu um *ranking* entre os agonistas dopaminérgicos estudados com relação à eficácia sobre as flutuações motoras, principal complicação em pacientes diagnosticados com DP sob uso de levodopa. Esta revisão avaliou 20 estudos randomizados que, ao total, envolveram 6.560 participantes e oito diferentes agentes farmacológicos (placebo, pramipexol-IR, pramipexol-ER, ropinirol-IR, ropinirol-PR, rotigotina, sumanirol e apomorfina). A eficácia foi avaliada com base no “tempo ON sem discinesia problemática”, “tempo ON”, “tempo OFF”, “UPDRS-III” (do inglês, *Unified Parkinson's disease Rating Scale*, escala de avaliação motora) e “UPDRS-II” (escala de avaliação de aspectos motores da vida diária); já a segurança foi definida com base nos efeitos adversos resultantes do tratamento.¹¹

A rotigotina foi mais eficaz que o placebo em todos os parâmetros analisados: (1) tempo ON sem discinesia problemática (OR = 0,70 [0,27; 1,16] IC95%); (2) tempo OFF (OR = 1,30 [0,86; 1,72] IC95%); (3) Tempo ON (OR = 1,37 [0,74; 2,09] IC95%); (4) UPDRS-III (OR = 5,25 [3,41; 7,17] IC95%); e (5) UPDRS-II (OR = 2,04 [1,43; 2,68] IC95%). Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas sobre a eficácia quando foram comparados os diferentes agentes antiparkinsonianos. Por outro lado, quando se avalia o *ranking* de eficácia, o pramipexol, representante disponível no RENAME, apresentou melhores resultados quando comparado à rotigotina na maioria dos desfechos; o pramipexol foi o primeiro no *ranking* da eficácia avaliada na escala “UPDRS-III” (SUCRA = 61,42%), o segundo na avaliação tanto de “tempo ON sem discinesia problemática” (SUCRA = 63,92%) quanto de “tempo ON” (SUCRA = 71,00%), e o terceiro na avaliação de “tempo OFF” (SUCRA = 67,83%). A rotigotina, por sua vez, apareceu no *ranking* da avaliação no “tempo ON” em terceiro lugar (SUCRA = 57,13%) e na escala “UPDRS-III” (SUCRA = 59,13%) em segundo lugar (ambos atrás do pramipexol); e pontuou em primeiro lugar a escala “UPDRS-II” (SUCRA = 74,07%).¹¹

A avaliação da segurança se baseou na incidência de eventos adversos que incluíram discinesia,

queda, distúrbios do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia e constipação), alucinações e outros eventos gerais (cefaleia, dor abdominal, sonolência, insônia e tonturas).¹¹

Quanto à discinesia, pacientes tratados com rotigotina ou pramipexol apresentaram maior incidência em relação ao placebo (rotigotina: OR = -1,15 [-1,75; -0,65] IC95%; pramipexol-ER: OR = -0,92 [-1,74; -0,09] IC95%; pramipexol-IR: OR = -1,1 [-1,58; -0,65] IC95%); resposta similar, isto é, maior incidência no tratamento com rotigotina ou pramipexol comparado ao placebo, foi verificada também para os distúrbios do trato gastrointestinal (rotigotina: OR = -0,88 [-1,36; -0,47] IC95%; pramipexol-IR: OR = -0,42 [-0,82; -0,05] IC95%). Por outro lado, a maior incidência de alucinações e eventos adversos gerais foi constatada com o uso de pramipexol-IR (alucinações: OR = -1,31 [-2,74; -0,19] IC95%; eventos adversos gerais: OR = -0,36 [-0,65; -0,07] IC95%), e não com a rotigotina. Não foi encontrada diferença entre as drogas e o placebo com relação à ocorrência de quedas. Em uma avaliação geral, o pramipexol se apresentou mais seguro do que a rotigotina, pois o tratamento com placebo alcançou o primeiro lugar (SUCRA = 74,49%), seguido do pramipexol-ER (SUCRA = 63,60 %). A rotigotina atingiu apenas o quarto lugar (SUCRA = 53,84%).¹¹

Na revisão sistemática desenvolvida por Zhuo et al.¹² também foi avaliada a eficácia de 10 agentes antiparkinsonianos (bromocriptina, cabergolina, lazabemida, levodopa, pergolida, pramipexol, rasagilina, ropinirol, rotigotina e selegilina) - alguns não incluídos na revisão mais recente descrita anteriormente. Neste estudo, foram selecionados estudos randomizados que utilizaram a escala UPDRS (incluindo as escalas II, III e total) em pacientes portadores de DP, incluindo 110 estudos e abrangendo 24.864 participantes. A rotigotina, bem como o pramipexol, foram mais eficazes na escala UPDRS-II (MD = -1,43 [-2,50; -0,36] IC95%) e UPDRS-III (MD = -3,12 [-5,48; -0,76] IC95%) quando comparados ao placebo; entretanto, a rotigotina atingiu apenas o penúltimo lugar no *ranking* de eficácia; bromocriptina apresentou-se em segundo lugar e o pramipexol em sétimo.¹²

Também Li e colaboradores¹³ conduziram uma revisão sistemática cujo objetivo foi avaliar, exclusivamente, a incidência de efeitos adversos produzidos por diferentes drogas utilizadas no tratamento da DP, incluindo náuseas, discinesia, alucinações, tontura, constipação e sonolência.

Neste estudo, 11 fármacos foram avaliados: ropinirol, rasagilina, rotigotina, entacapona, apomorfina, pramipexol, sumanirol, bromocriptina, piribedil, pergolida e levodopa. Como critérios de inclusão, os estudos deveriam ser randomizados, a intervenção de tratamento deveria abranger o placebo e as demais drogas listadas anteriormente e a população deveria constar de pacientes com idade superior a 50 anos diagnosticados com DP. Nesta revisão, foram incluídos 24 estudos randomizados, totalizando 6.911 pacientes. Comparado ao placebo, a rotigotina apresentou maior incidência de náuseas (OR = 0,51 [0,29; 0,87] IC95%), discinesia (OR = 0,44 [0,22; 0,88] IC95%) e alucinações (OR = 0,23 [0,07; 0,82] IC95%). Esta maior incidência de efeitos adversos, comparado ao placebo, também foi observada com o pramipexol para discinesia (OR = 0,18 [0,06; 0,56] IC95%) e alucinações (OR = 0,17 [0,04; 0,84] IC95%), porém em menor proporção quando comparado à rotigotina.¹³

CONCLUSÃO

A pesquisa bibliográfica para compor este estudo de revisão rápida demonstrou que a grande maioria dos estudos randomizados determinam a comparação entre grupos tratados com os agentes antiparkinsonianos com o grupo placebo; a única forma comparativa demonstrada entre as intervenções, que inclui a comparação entre os fármacos, ocorre na forma de *ranking* para determinação de eficácia e segurança no tratamento da DP.

A análise das mais recentes revisões sistemáticas, com maior número de estudos e participantes, demonstrou que a rotigotina é mais eficaz quando se compara ao placebo em todos os aspectos. Entretanto, em uma análise comparativa entre os agentes antiparkinsonianos, a rotigotina, em nenhum dos estudos, demonstrou ser superior ao pramipexol, agonista dopaminérgico atualmente disponível no RENAME. Ademais, a rotigotina também apresentou piores desfechos do ponto de vista de incidência de eventos adversos quando comparado ao pramipexol.

A escassez de estudos com a bromocriptina, outro agente agonista dopaminérgico disponível no RENAME, impediu a análise comparativa para avaliação do risco-benefício deste agente com a rotigotina.

Sendo assim, a exemplo das recomendações emitidas pelo CONITEC, não há ainda evidências que justifiquem ainda a inserção da rotigotina no PCDT.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Todos os autores deste estudo não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde; não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Collaborators GBDPsD. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939-53.
2. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):901-5.
3. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
4. Kulisevsky J. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: update and recommendations from an expert. *Rev Neurol.* 2022;75(s04):S1-S10.
5. Group PDMC, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9949):1196-205.
6. Ministério da Saúde (BR). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.* Brasília. 2022;2022.
7. Ministério da Saúde (BR). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson: Relatório de Recomendação.* Brasília. 2017;291.
8. Ministério da Saúde (BR). *Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson.* Brasília. 2017.
9. Silva MT, Silva END, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment:

Lima PMA, Tomich LGMM, Caetano RC, Silva HM. Eficácia e segurança de rotigotina, comparada a outros agonistas dopaminérgicos disponíveis no SUS, para o tratamento da doença de Parkinson: revisão rápida de evidências. *Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás "Candido Santiago".* 2023;9(g2):1-13.

a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):51.

10. 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;358:j4008.

11. 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.* 2021;15:728083.

12. Zhuo C, Zhu X, Jiang R, Ji F, Su Z, Xue R, et al. Comparison for Efficacy and Tolerability among Ten Drugs for Treatment of Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;8:45865.

13. Li BD, Bi ZY, Liu JF, Si WJ, Shi QQ, Xue LP, et al. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(10):827-42.