

Artigo de Revisão

# Importância dos Agonistas Dopaminérgicos nas Fases Inicial e Avançada da Doença de Parkinson

## *Importance of Dopamine Agonists in Early and Advanced Stages of Parkinson's Disease*

Francisco Cardoso<sup>1</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>2</sup>, Sarah Camargos<sup>3</sup>, Débora Palma Maia<sup>3</sup>

### RESUMO

O problema bioquímico fundamental da doença de Parkinson (DP) é a deficiência de dopamina, consequência da morte de neurônios da parte compacta da substância negra. Tratamento com levo-dopa é muito eficaz em virtude de sua conversão a dopamina. No entanto, exposição prolongada a esta substância associa-se com o desenvolvimento de flutuações e discinesias em expressivo contingente de pacientes. Evidências atuais indicam que estas complicações resultam da meia-vida curta da levo-dopa, gerando estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos. Na fase inicial da DP, monoterapia com agonistas dopaminérgicos que têm meia-vida mais longa reduz pela metade o desenvolvimento de flutuações e virtualmente elimina o aparecimento de discinesias. Quando estas complicações surgem em pacientes já expostos a levo-dopa, o acréscimo de agonistas dopaminérgicos diminui em 30% o número de horas do período *off*.

**Unitermos:** Doença de Parkinson, Levodopa, Discinesias, Agonistas Dopaminérgicos.

Citação: Cardoso F, Teixeira AL, Camargos S, Maia DP. Importância dos Agonistas Dopaminérgicos nas Fases Inicial e Avançada da Doença de Parkinson. Rev Neurocienc 2006; 14(3):161-165.

### SUMMARY

The main biochemical finding in Parkinson's disease (PD) is dopamine deficiency as a result of cell loss in pars compacta of substantia nigra. Dopamine replacement with levo-dopa is efficacious. However, chronic exposure to this drug is associated with development of fluctuations and dyskinesias. It is thought that the short half-life of levo-dopa induces pulsatile stimulation of the dopamine receptors, leading to these complications. Dopamine agonist monotherapy in early PD decreases by half the development of fluctuations and prevents onset of dyskinesias. Add-on therapy with agonists once levo-dopa complications are present diminishes by 30% the *off* hours.

**Keywords:** Parkinson Disease, Levodopa, Dyskinesias, Dopamine Agonists.

Citation: Cardoso F, Teixeira AL, Camargos S, Maia DP. Importance of Dopamine Agonists in Early and Advanced Stages of Parkinson's Disease. Rev Neurocienc 2006; 14(3):161-165.

### INTRODUÇÃO

Agonistas dopaminérgicos são agentes que se caracterizam por atuarem diretamente nos receptores dopaminérgicos, dispensando metabolização prévia; e por terem meia-vida mais longa que a levo-dopa<sup>1</sup>. O primeiro agonista dopaminérgico identificado foi a

apomorfina. No momento, esta droga, de uso essencialmente parenteral, não se encontra disponível no Brasil. A Tabela 1 contém os agonistas dopaminérgicos encontrados aqui, classificando-os em ergolínicos (derivados do ergot) e não-ergolínicos.

O papel destes agentes no controle da doença de

Trabalho realizado na Clínica de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

1 - Neurologista, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da UFMG

2 - Neurologista e Psiquiatra, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

3 - Neurologista do Hospital das Clínicas da UFMG

Endereço para correspondência: Av Pasteur 89/1107 - CEP 30150-290 - Belo Horizonte MG - Fone 31 32131055 Fax 31 32134951 - E-mail: cardosofe@terra.com.br

Trabalho recebido em 10/07/06. Aprovado em 05/10/06

**Tabela 1.** Agonistas Dopaminérgicos Disponíveis no Brasil.

| Família         | Agentes   |
|-----------------|---|
| Ergolínicos     | Bromocriptina<br>Pergolida<br>Cabergolina*<br>Lisurida* |
| Não-Ergolínicos | Pramipexole<br>Ropinirole<br>Piribedil                  |

\*Sem indicação de bula como anti-parkinsoniano

Parkinson (DP) relaciona-se a limitações da levo-dopa. Como se sabe, esta última medicação cruza a barreira hematoencefálica, sofre descarboxilação e gera dopamina. Ainda que indiscutivelmente seja o agente terapêutico mais eficaz no tratamento da DP, seu uso se associa com muitas complicações. Dentre estas, destacam-se flutuações (irregularidades no efeito) e discinesias (hipercinesias que ocorrem ao longo do ciclo da levo-dopa). Um estudo analisando a frequência destas complicações em portadores de DP da comunidade em Londres, Inglaterra, mostrou que flutuações e discinesias ocorrem em, respectivamente, 40% e 28% dos parkinsonianos tratados por 5,2 anos com dose diária média de levo-dopa de 423,3mg<sup>2</sup>. Atualmente, admite-se que estas complicações resultem da estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos do corpo estriado. Como a levo-dopa tem meia-vida muito curta (cerca de 90 minutos), a ativação dos receptores é muito breve<sup>3</sup>. Pelo contrário, agonistas dopaminérgicos, graças a sua meia-vida mais longa (por exemplo, 8 a 12h no caso do pramipexole), presumivelmente produzem estimulação mais fisiológica dos receptores dopaminérgicos. Dentro deste cenário, agonistas dopaminérgicos podem atuar de duas maneiras – prevenindo a ocorrência das complicações, na medida em que produzem estimulação dopaminérgica mais contínua; e corrigindo complicações da levo-dopa, sobretudo flutuações, em pacientes já expostos a esta medicação. O objetivo deste artigo é revisar o papel destes agentes no manejo da DP.

### Agonistas dopaminérgicos na fase inicial da DP

O papel dos agonistas no manejo de pacientes com fase inicial de DP foi definido com os chamados estudos de monoterapia<sup>4-7</sup>. Em resumo, pacientes são alocados em dois grupos (agonistas dopaminérgicos ou levo-dopa) e seguidos prospectivamente e de modo cego para se avaliar a ocorrência de flutuações e discinesias. O protótipo desta metodologia de ensaio é o chamado CALM-PD<sup>4</sup>. Tratou-se de um estudo multicêntrico, duplo-cego e prospectivo, em que os autores compararam os efeitos de levo-dopa e pramipexole usados em monoterapia em pacientes com fase inicial de DP. No grupo de levo-dopa foram incluídos 151 pacientes enquanto que no braço de pramipexole participaram 150 portadores de DP. A dose inicial de levo-dopa/carbidopa foi 100/25mg, três vezes ao dia, enquanto que o pramipexole foi usado na dose de 0,5mg três vezes

ao dia. Nas dez primeiras semanas do estudo foi feita elevação da dose dos medicamentos caso os pacientes permanecessem com algum grau de incapacidade. Da semana 11 até o fim do estudo, dois anos, havia a possibilidade de se adicionar doses de levo-dopa em caráter aberto (isto é, pacientes e investigadores sabiam que estavam usando esta medicação) caso os pacientes mantivessem algum grau de incapacidade ou esta surgisse ao longo do estudo. Os principais parâmetros de avaliação foram o tempo para desenvolvimento das seguintes complicações da levo-dopa: encurtamento da duração da medicação, discinesias e fenômeno *on-off*; escores da escala UPDRS de avaliação de parkinsonismo (neste instrumento, quanto maior o valor, mais grave o parkinsonismo<sup>8</sup>) e resultados da tomografia de emissão de fóton único (SPECT) com o ligante  $\beta$ -CIT. Esta última substância é um análogo da cocaína e que, como esta, liga-se o transportador de dopamina, substância presente na parte terminal do axônio do neurônio da parte compacta da substância negra. Ou seja, com este SPECT tenta-se visualizar a inervação dopaminérgica do corpo estriado. Os resultados desta parte de neuroimagem funcional, apresentados em outra publicação dos mesmos autores<sup>9</sup>, serão discutidos no item **Outros efeitos de agonistas dopaminérgicos**.

Nos dois grupos, os pacientes tinham idade média próxima a 60 anos, com diagnóstico de DP havendo sido feito há cerca de 1,6 anos. A dose média diária das medicações ao final do estudo foi de 2,78mg de pramipexole e 406 mg de levo-dopa. Requereram levo-dopa adicional: pramipexole – 80/151, l-dopa – 58/150 ( $p= 0,02$ ). O índice de complicações do tratamento antiparkinsoniano foi: grupo de pramipexole, 28%, enquanto que 51% dos pacientes no grupo de levo-dopa apresentaram este problema ( $p= 0,003$ ). Ao dividir estas complicações em encurtamento do efeito da medicação, discinesias e fenômeno *on-off*, os valores (pramipexole/levo-dopa) em porcentagem são os seguintes: 24/38, 10/30 e 1/5, com todas as diferenças sendo estatisticamente significativas, com exceção da última variável. Nas condições desta investigação, 2,78mg ao dia de pramipexole reduziu pela metade o índice de complicações motoras associadas a 406mg diários de levo-dopa. Ao longo de todo o estudo, os pacientes em tratamento com levo-dopa tiveram escore menor na escala de UPDRS. Embora pequena, esta diferença foi estatisticamente significativa e indica que a levo-dopa tem maior eficácia anti-parkinsoniana que o pramipexole.

O agente ropinirole, outro agonista dopaminérgico não-ergolíneo, foi estudado de forma semelhante ao pramipexole. As diferenças é que o seguimento foi de cinco anos e o método de neuro-imagem funcional utilizado aqui foi a tomografia de emissão de pósitron<sup>5,10</sup>. Apesar destas discrepâncias, os resultados são muito semelhantes, isto é, redução das flutuações no braço de agonistas a cerca da metade do observado dentre os usuários de levo-dopa, virtual abolição de discinesias e efeito antiparkinsoniano da levo-dopa consistentemente

maior que do ropinirole. O mesmo foi encontrado nos estudos da cabergolina e pergolida<sup>6,7</sup>. Ou seja, trata-se de ação não de um único agente, mas sim de toda a família (efeito de classe).

Tomados em conta estes estudos em conjunto, conclui-se que eles confirmam a previsão teórica de que agentes capazes de produzir estimulação dopaminérgica mais sustentada têm menor potencial de indução de complicações como flutuações motoras e discinesias.

### Agonistas dopaminérgicos na fase avançada da DP

Na situação descrita neste item, os pacientes já se encontram expostos a levo-dopa e desenvolveram flutuações. Sendo assim, apesar de se tratarem de investigações multicêntricas, prospectivas e duplo-cegas, elas são bem distintas dos estudos de monoterapia. Aqui faz-se comparação entre agonista dopaminérgico e placebo quanto à capacidade de modificarem a duração de flutuações durante o dia. Por exemplo, no estudo do pramipexole<sup>11</sup>, foram avaliados 360 pacientes, com 181 alocados para o braço de tratamento com pramipexole e o restante no grupo com placebo. Ainda que a idade média dos pacientes seja semelhante à observada no estudo CALM-PD (63 anos), diferença importante é que nesta investigação foram recrutados pacientes com doença de duração maior (média de duração de 9 anos). A dose de pramipexole foi gradativamente aumentada até 4,5mg ao dia, divididos em três tomadas, com o seguimento sendo feito por 32 semanas. Os principais parâmetros avaliados foram parte II e III da UPDRS (respectivamente, questionário sobre atividades da vida diária e avaliação objetiva através do exame motor), porcentagem de período *off* e dose diária de levo-dopa.

Já a partir da quinta visita e mantendo-se ao longo de todo o estudo, os pacientes recrutados para o grupo de pramipexole apresentaram resultados, sob o ponto de vista estatístico, significativamente melhores quanto aos escores da parte II e III da UPDRS, além de redução estatisticamente significativa dos escores da parte III da UPDRS e da dose diária de levo-dopa. Por exemplo, na última visita, a média de melhora percentual dos escores da parte II quando os pacientes estavam on foi de 18 no grupo pramipexole e 1 nos em uso de placebo ( $p=0,004$ ). Na parte II da UPDRS os valores da melhora foram 25% no braço pramipexole, enquanto que os usuários de placebo melhoraram apenas 12% ( $p=0,01$ ). Resultados semelhantes foram observados quando se levou em conta a redução da porcentagem do dia em que o paciente fica *off*: 31% no grupo pramipexole versus 7% no braço placebo ( $p=0,0006$ ). Estas melhoras ocorreram mesmo com redução de 27% da dose diária de levo-dopa nos pacientes em uso da medicação ativa. Em contraste, esta variável nos pacientes em uso de placebo foi de 5% ( $p \leq 0,0001$ ).

Um outro estudo para avaliar a eficácia de agonistas dopaminérgicos no tratamento de pacientes com DP e flutuações relacionadas à levo-dopa teve um desenho um pouco diferente do mencionado acima<sup>12</sup>. Aqui, foi fei-

ta comparação prospectiva, duplo-cega, em pacientes com características bastante semelhantes às do estudo do pramipexole. No entanto, comparou-se ropinirole com bromocriptina. A conclusão é que ambos são bem tolerados, porém o ropinirole mostrou-se mais eficaz: 9% dos pacientes em uso desta substância tiveram redução superior a 20% do número de horas *off*, enquanto nenhum indivíduo em tratamento com bromocriptina alcançou esta marca.

Estes dois estudos exemplificam o conceito que agonistas dopaminérgicos são agentes eficazes para o tratamento de pacientes com DP expostos a levo-dopa e que apresentam flutuações. Para maiores detalhes de análise crítica da literatura, seguindo os princípios da medicina baseada em evidências, os leitores devem dirigir-se ao artigo de Goetz e colaboradores na revista *Movement Disorders*<sup>13</sup>.

### Outros efeitos de agonistas dopaminérgicos

O primeiro item a ser discutido neste tópico é a possibilidade de agonistas dopaminérgicos serem neuroprotetores. No contexto destes estudos em DP, por neuroproteção entende-se a capacidade de preservar neurônios que, de outra forma, morreriam. Em humanos, o primeiro estudo a levantar esta hipótese foi o CALM-PD<sup>4</sup>. Na análise da captação de  $\beta$ -CIT no corpo estriado, medida através de SPECT, ao fim de dois anos de estudo, o declínio foi de 20% no grupo em uso de pramipexole e 24,8% nos pacientes tratados com levo-dopa<sup>9</sup>. Há várias interpretações possíveis para estes achados: 1) A levo-dopa induziria aceleração da morte neuronal na substância negra. No entanto, outros estudos descartam a possibilidade de que a levo-dopa seja neurotóxica<sup>14</sup>; 2) O pramipexole teria efeito protetor dos neurônios. Ainda que possível, esta hipótese não é compatível com o fato dos escores da UPDRS serem menores nos pacientes do braço levo-dopa (isto é, o parkinsonismo foi melhor controlado neste grupo); 3) Como o SPECT com  $\beta$ -CIT não é um exame morfológico, mas sim funcional (neste caso, visualização de uma molécula, transportador de dopamina), argumenta-se que este resultado reflete modificação na expressão desta substância. Em virtude desta controvérsia, a agência regulatória americana *Food and Drugs Administration* (FDA) recusa-se a aceitar estes resultados como evidência irrefutável de neuroproteção. A controvérsia continua. Curiosamente, porém, estudos com agentes (ropinirole e pergolida) e métodos (PET) diferentes mostram resultados similares<sup>7,10</sup>.

Um estudo alemão investigou de modo duplo-cego e controlado com placebo, a possibilidade de que o pramipexole é particularmente eficaz no controle do tremor<sup>15</sup>. Nesta investigação, que recrutou pacientes com forma tremorígena de DP, foi demonstrado que tremor é o sinal cardinal mais sensível ao pramipexole. Foi recém-publicado, por fim, estudo multicêntrico italiano onde se fez a comparação do efeito de 50mg de sertralina ou pramipexole (1,5 a 4,5mg ao dia) sobre

depressão<sup>16</sup>. A investigação foi aberta e incluiu pacientes com DP, depressão maior, mas sem flutuações ou discinesias. Ao fim de 12 semanas, 60% dos pacientes recebendo o agonista tinham escore na escala de Hamilton  $\leq 8$ , enquanto apenas 27% dos tratados com sertralina obtiveram este escore ( $p=0,006$ ). Este estudo precisa ser interpretado com cautela em virtude de ser aberto, não-controlado com placebo e não haver sido feito correção do impacto da melhora motora sobre o afeto. Ainda assim, trata-se de resultado preliminar que sugere ser possível que o pramipexole possa ter papel no tratamento da depressão em DP.

### Efeitos Colaterais

No estudo CALM-PD<sup>4</sup>, efeitos colaterais que distinguiram o grupo de pramipexole do de levo-dopa foram sonolência (32% e 17%), alucinações (9% e 3%), edema generalizado (18% e 8%) e periférico (14% e 4%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à taxa de abandono do estudo: 15,1% dentre os usuários de pramipexole (sendo sonolência, náusea, vômito, alucinação e edema as causas mais comuns) e 12,7% no braço de levo-dopa (com náusea sendo a principal razão). Os estudos de monoterapia do pramipexole, cabergolina e pergolida descrevem resultados bastante semelhantes<sup>5-7</sup>. Já no estudos de fase avançada, a situação muda um pouco. Por exemplo, no ensaio de pramipexole<sup>11</sup>, ainda que os efeitos colaterais tenham sido basicamente os mesmos dos estudos de monoterapia, o índice de abandono foi 16,6% no grupo pramipexole e 21,8% no braço placebo. Este maior valor em que não tomava agente ativo é explicado pela piora da doença. No estudo que comparou bromocriptina e ropinirole<sup>12</sup>, uma fração de pacientes em uso deste último, tomava dose mais alta de agonista. Neste subgrupo em particular, a frequência de efeitos colaterais foi significativamente mais alta do que nos tomando bromocriptina.

Um efeito colateral possível de agonistas dopaminérgicos que despertou grande controvérsia foi indução de sonolência, com ocorrência de ataques súbitos de sono. O primeiro relato veio de Nova Iorque, onde o grupo da Columbia University descreveu nove

pacientes em uso de pramipexole ou ropinirole que se envolveram em acidentes de trânsito ao dormirem no volante<sup>17</sup>. Numerosos estudos mais tarde, concluiu-se que este efeito colateral não é específico de qualquer agonista dopaminérgico, sendo comum com qualquer droga que aja no sistema nigro-estriatal, tendo relação com a dose da medicação (quanto mais alta, maior a chance de ocorrer sonolência). Num levantamento de 638 pacientes canadenses, por exemplo, 327 apresentavam sonolência diurna excessiva, não relacionada com qualquer agonista em particular<sup>18</sup>. Mais recentemente, este mesmo grupo demonstrou que o principal fator de risco para sonolência diurna foi estar em uso diário de 867,5mg ou mais de equivalente de levo-dopa<sup>19</sup>.

Por fim, ainda mais recentemente, atenção foi dada à indução de proliferação fibrótica do endocárdio, causando valvulopatia restritiva após uso prolongado de altas doses de pergolida<sup>20</sup>. Pouco depois surgiram relatos relacionando esta complicação a outros agentes ergolínicos. A hipótese atual é que o mecanismo fisiopatológico por trás deste efeito colateral é estimulação excessiva de receptores 5-HT-2B<sup>21</sup>. Estudos prospectivos publicados em 2006 indicam que esta complicação ocorre infreqüentemente, sendo única aos agentes ergolínicos. No estudo de Innsbruck, por exemplo, valvulopatia restritiva ocorreu em 1/29 pacientes tratados com pergolida, 1/13 exposto a cabergolina, mas em nenhum dos 33 em uso de ropinirole ou pramipexole<sup>22</sup>.

### CONCLUSÃO

Os agonistas dopaminérgicos, embora menos potentes que a levo-dopa para o controle dos sintomas parkinsonianos, têm menor potencial de indução de complicações motoras como flutuações e discinesias. Este efeito parece estar relacionado à capacidade desses agentes produzirem estimulação dopaminérgica mais sustentada, ao contrário da estimulação pulsátil determinada pela levo-dopa. Assim, os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados na fase inicial da DP, prevenindo a ocorrência das complicações; e na fase avançada da DP, atenuando as complicações relacionadas ao uso da levo-dopa, sobretudo flutuações.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piercey MF, Camacho-Ochoa M, Smith MW. Functional roles for dopamine receptor subtypes. *Clin Neuropharmacol* 1995;18(suppl):S34-S42.
2. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123:2297-2305.
3. Calon F, Grondin R, Morissette M, Goulet M, Blanchet PJ, Di Paolo T, et al. Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47(Suppl 1):S70-S78.
4. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA*. 2000;284:1931-1938.
5. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1484-1491.
6. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18:733-746.
7. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Du Jardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord*. 2006;21:343-353.
8. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, II*. Florham Park: MacMillan Healthcare Information; 1987, p 293-304.
9. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*. 2002;287:1653-1661.

10. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
11. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49:162-168.
12. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F, 043 Study Group. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm*. 2002;109:489-502.
13. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-539.
14. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004;19:997-1005.
15. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:713-720.
16. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:601-607.
17. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999;52:1908-1910.
18. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA* 2002;287:455-463.
19. Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:97-102.
20. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179-1183.
21. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. Dopamine agonists and fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Mov Disord*. 2004;19:1524-1525.
22. Peralta C, Wolf E, Alber H, Seppi K, Muller S, Bosch S, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. *Mov Disord*. 2006; 21: 1109-1113.



## ABRASPI

### Associação Brasileira da Síndrome das Pernas Inquietas

A **Associação Brasileira da Síndrome das Pernas Inquietas – ABRASPI** - É uma Instituição sem fins lucrativos criada para dar suporte a pacientes e promover pesquisa e treinamento sobre a Síndrome das Pernas Inquietas (SPI). Criada desde 2005, a ABRASPI tem recebido e-mails de pacientes, familiares e médicos do Brasil todo e de Portugal, que procuram tirar dúvidas sobre a doença, tratamento e indicações de médicos. Nesse período, foram 268 consultas com encaminhamentos, 30 médicos cadastrados, 100 associados e 3167 visitas ao site.

Rua Claudio Rossi, 394, São Paulo – SP, CEP 01547-000. Fone/fax 55 11 50816629.  
sindromedaspernasinquietas@gmail.com, sindromedaspernas@hotmail.com  
www.sindromedaspernasinquietas.com.br