

Eficácia da pimavanserina para pacientes com psicose na doença de Parkinson: Uma revisão sistemática

Efficacy of pimavanserin for patients with psychosis in Parkinson's disease: A systematic review

Eficacia de pimavanserina para pacientes con psicosis en enfermedad de Parkinson: Una revisión sistemática

Recebido: 18/01/2024 | Revisado: 25/01/2024 | Aceitado: 26/01/2024 | Publicado: 30/01/2024

Rayanne da Cunha Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9135-5840>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: raycunhamendes@gmail.com

Sâmara Pesqueira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1767-5878>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: samara.souza.pesqueira@gmail.com

Luis Claudio Almeida da Silva Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7271-9836>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: histudragon@gmail.com

Jordy Silva de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9276-8927>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: jordycarvalho@hotmail.com

Victor Hugo Oliveira Martins Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-1169>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: victor.oliver.coelho@gmail.com

Wagner Gonçalves Horta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: wagner.horta@unicap.br

Resumo

O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da pimavanserina em pacientes com psicose na doença de Parkinson. Foram avaliados seus efeitos no quadro clínico da psicose, assim como suas reações adversas e influências na qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura de natureza qualitativa, com estratégia de busca os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e avaliação metodológica Critical Appraisal Skill Programme (CASP), analisando-se ao total 8 artigos. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados PubMed, excluindo revisões simples de literatura e artigos incompletos. Foram incluídos os publicados nos últimos 10 anos (2013-2023) e disponibilizados em inglês. Após uma análise sistemática dos estudos, conclui-se que a pimavanserina demonstra eficácia na redução dos sintomas alucinógenos e delirantes. Além disso, constatou-se que a combinação da pimavanserina com outros medicamentos, especialmente a clozapina, se mostrou promissora em termos de segurança, principalmente na melhora das funções cognitivas. Os pacientes apresentaram melhorias na qualidade do sono e vigília, além de redução significativa dos sintomas. Ademais, entre os efeitos colaterais estão pneumonia, episódios de síncope, doença pulmonar obstrutiva, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. Espera-se que estudos futuros continuem a desenvolver mais pesquisas de intervenção sobre a eficácia da medicação no tratamento da doença de Parkinson, destacando benefícios e melhorias na qualidade de vida dos pacientes através do uso do fármaco na prática médica.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Transtornos psicóticos; Agentes antipsicóticos.

Abstract

The present study aims to evaluate the effectiveness of pimavanserin in patients with psychosis in Parkinson's disease. Its effects on the clinical picture of psychosis were evaluated, as well as its adverse reactions and influences on patients' quality of life. This is a Systematic Literature Review of a qualitative nature, with a search strategy for the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and Critical Appraisal Skill Program (CASP) methodological evaluation, analyzing a total of 8 articles. Articles were searched in PubMed databases, excluding simple literature reviews and incomplete articles. Those published in the last 10 years (2013-

2023) and available in English were included. After a systematic analysis of the studies, it is concluded that pimavanserin demonstrates effectiveness in reducing hallucinogenic and delusional symptoms. Furthermore, it was found that the combination of pimavanserin with other medications, especially clozapine, showed promise in terms of safety, especially in improving cognitive functions. Patients showed improvements in the quality of sleep and wakefulness, in addition to a significant reduction in symptoms. Furthermore, side effects include pneumonia, episodes of syncope, obstructive pulmonary disease, pulmonary embolism and deep vein thrombosis. It is expected that future studies will continue to develop more intervention research on the effectiveness of the medication in treating Parkinson's disease, highlighting benefits and improvements in patients' quality of life through the use of the drug in medical practice.

Keywords: Parkinson's disease; Psychotic disorders; Antipsychotic agents.

Resumen

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de pimavanserina en pacientes con psicosis en la enfermedad de Parkinson. Se evaluaron sus efectos sobre el cuadro clínico de la psicosis, así como sus reacciones adversas e influencias en la calidad de vida de los pacientes. Se trata de una Revisión Sistemática de la Literatura de carácter cualitativo, con una estrategia de búsqueda de la evaluación metodológica Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y Critical Appraisal Skill Program (CASP), analizando un total de 8 artículos. Se buscaron artículos en las bases de datos PubMed, excluyendo revisiones bibliográficas simples y artículos incompletos. Se incluyeron aquellos publicados en los últimos 10 años (2013-2023) y disponibles en inglés. Tras un análisis sistemático de los estudios, se concluye que la pimavanserina demuestra eficacia para reducir los síntomas alucinógenos y delirantes. Además, se descubrió que la combinación de pimavanserina con otros medicamentos, especialmente clozapina, era prometedora en términos de seguridad, especialmente en la mejora de las funciones cognitivas. Los pacientes mostraron mejoras en la calidad del sueño y la vigilia, además de una reducción significativa de los síntomas. Además, los efectos secundarios incluyen neumonía, episodios de síncope, enfermedad pulmonar obstructiva, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Se espera que futuros estudios continúen desarrollando más investigaciones de intervención sobre la eficacia del medicamento en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, destacando los beneficios y mejoras en la calidad de vida de los pacientes mediante el uso del medicamento en la práctica médica.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; Desórdenes psicóticos; Agentes antipsicóticos.

1. Introdução

Demência é uma condição cerebral orgânica caracterizada pela redução adquirida das habilidades intelectuais, suficientemente grave para afetar negativamente as interações sociais e o desempenho profissional. Na doença de Parkinson (DP), sua prevalência varia entre 10% e 50%. A demência pode ter origem subcortical ou frontolímbica, manifestando-se por atraso na produção de respostas verbais apropriadas em indivíduos capazes, dificuldade em alterar conceitos mentais e falta de adequação tanto na atenção quanto na motivação. Mesmo em pacientes parkinsonianos sem demência, as funções visuoespaciais podem estar comprometidas. Essa disfunção resulta do déficit na memória visual, podendo ser causada pela deficiência do núcleo caudado (acinesia comportamental) ou pela interferência neuronal dos núcleos da base. A disfunção sugere que a deficiência de dopamina leve o paciente a agir como se estivesse realizando duas tarefas simultaneamente, uma interna (interferência) e outra externa (real). A perda de memória em pacientes parkinsonianos afeta principalmente as funções verbal e visual, sendo preservada no reconhecimento. Isso indica dificuldades no registro e armazenamento adequados das informações, com acesso espontâneo prejudicado (Pamplona & Mattos, 1996).

A psicose associada à doença de Parkinson (PDP) geralmente manifesta-se nos estágios mais avançados da doença, sendo consistentemente correlacionada com comprometimento cognitivo, maior gravidade da DP, maior duração da doença, idade avançada e distúrbios do sono. Outras associações notadas incluem disfunção autonômica, sexo feminino, bem como presença de depressão, ansiedade e comprometimento visual (Salvador, 2022). A presença de psicose na PDP está associada a um aumento na sobrecarga dos cuidadores, maior taxa de institucionalização e maior mortalidade. A psicose, juntamente com outros sintomas não motores da DP, deve ser considerada no manejo adequado dos pacientes, pois alguns relatam que esses sintomas são ainda mais incapacitantes do que os sintomas motores, conforme observado por pacientes e seus cuidadores (Borges & Kauark, n.d.). Os sintomas neuropsiquiátricos são frequentes na doença de Parkinson, englobando uma variedade de

perturbações, tais como ansiedade, apatia, depressão, alucinações, delírios, irritabilidade e apatia (Bruno Fukelmann Guedes et al., 2016).

Com relação às características clínicas, a demência associada à doença de Parkinson manifesta-se por desafios ou prejuízos em diversas funções cognitivas. Além da deterioração da memória, observam-se déficits nas funções executivas, que englobam a habilidade de planejar, iniciar e completar tarefas complexas, assim como manter a atenção e inibir impulsos. A atenção e as habilidades visual-espaciais também são afetadas. Na vida cotidiana, além das dificuldades em recordar eventos e aprender novas tarefas, torna-se evidente a incapacidade de planejar e executar atividades rotineiras, como gerenciar medicações de forma independente e resolver questões do dia a dia. Delírios e alucinações também são manifestações frequentes (Artigos - Neuropulse, n.d.). Ademais, as apresentações clínicas da psicose na doença de Parkinson se manifestam através da presença de sintomas relacionados ao distúrbio da percepção, como alucinações, ilusões, delírios e um falso senso de presença. Alucinações são definidas como percepções anormais que ocorrem na ausência de qualquer estímulo físico, podendo envolver diferentes modalidades sensoriais, como visual, tátil, auditiva, gustativa e olfatória (Borges & Kauark, n.d.). Dentre essas manifestações, as alucinações visuais (AV) são as mais comuns na doença de Parkinson, sendo identificadas em mais de 90% dos pacientes psicóticos. Embora as alucinações visuais possam ocorrer a qualquer momento do dia, é mais comum que aconteçam em períodos de vigília reduzida, como ao entardecer ou à noite. As alucinações visuais não demonstram preferência por cor ou localização específica no campo visual e, na maioria dos casos, são emocionalmente neutras. Inicialmente, a maioria dos pacientes que experimentam alucinações visuais preserva o *insight*, ou seja, consegue distinguir esses fenômenos como irrealis. Entretanto, é comum que o *insight* seja perdido nas fases mais avançadas da doença (Borges & Kauark, n.d.).

No entanto, a realização de exames complementares é fundamental no processo de investigação diagnóstica da demência na doença de Parkinson, especialmente em casos de parkinsonismo secundário. Exames de neuroimagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio, têm a capacidade de identificar lesões vasculares, traumáticas e inflamatórias, entre outras condições. Quanto aos testes neuropsicológicos em indivíduos com parkinsonismo, sua realização demanda extrema cautela, requerendo o pleno domínio do especialista para a escolha criteriosa dos testes a serem aplicados e a interpretação precisa dos resultados (Pamplona & Mattos, 1996). É importante ter em mente que esses testes podem ser influenciados por diversos fatores, como bradicinesia, fadiga física e mental, depressão, discinesias e efeitos colaterais de medicamentos. A análise do líquido cefalorraquidiano é indicada quando há suspeita de processo infeccioso ou distúrbio circulatório. Contudo, é relevante observar que dosagens mais avançadas, como a concentração dos ácidos S-hidroxiindolacético e homovanílico, ainda não foram estabelecidas como indicadores confiáveis nos diagnósticos de doença de Parkinson, demência ou depressão (Pamplona & Mattos, 1996).

Dessa forma, em 2007, durante o workshop do National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), foram propostos novos critérios para a psicose associada à doença de Parkinson (PDAP-NINDS) (Borges & Kauark, n.d.). Conforme esses critérios, é necessário que o paciente manifeste pelo menos um dos seguintes sintomas: alucinação, ilusão, delírio ou falso senso de presença. Adicionalmente, a validação do diagnóstico de doença de Parkinson com base nos critérios da Queen Square Brain Bank e a exclusão de outros diagnósticos diferenciais (por exemplo, delirium) devem ser consideradas. Esses critérios também levam em conta a cronologia do surgimento dos sintomas em relação ao diagnóstico da doença de Parkinson, sua duração e achados associados, como a presença de *insight* do paciente, diagnóstico de demência e tratamento da doença de Parkinson. Contudo, é importante observar que esses critérios ainda necessitam de validação clínica (Borges & Kauark, n.d.).

Diante disso, a presença de psicose na doença de Parkinson está vinculada a um prognóstico desfavorável, correlacionando-se com o surgimento da demência associada à DP (DDP), maior nível de incapacidade, aumento na taxa de

mortalidade, complicações acentuadas na vida dos cuidadores e, por conseguinte, maior probabilidade de internação em instituições de cuidados prolongados (Salvador, 2022).

Os tratamentos farmacológicos atuais, sobre a doença de Parkinson, incluem o uso de inibidores da colinesterase rivastigmina e donepezil, reduzindo os sintomas cognitivos, todavia podem estar associados a efeitos adversos (Orgeta et al., 2020). A principal estratégia terapêutica para a doença de Parkinson tem sido a substituição da dopamina, através do precursor da dopamina levodopa, sendo os agonistas da dopamina e inibidores da monoamina-oxidase tipo B (MAO-B) (Binde et al., 2020). Porém esses fármacos não têm resultados concretos sobre os benéficos na PDP (Orgeta et al., 2020). O manejo dos sintomas da PDP tem se mostrado árduo, já que tentativas de reduzir com drogas dopaminomiméticas ou com medicamentos antipsicóticos resultam em deterioração da atividade motora (Jethwa & Onalaja, 2015).

A pimavanserina é um agente seletivo modulador do receptor de serotonina com atividade agonista/antagonista inversa em receptores 5-HT_{2A} e, em menor grau, em receptores 5-HT_{2C} (Darwish et al., 2022); (Dirks et al., 2022). Esse medicamento foi aprovado em 2016 nos Estados Unidos da América (EUA) para o tratamento dos sintomas associados à psicose em pacientes com doença de Parkinson (Ballard et al., 2018). A pimavanserina foi associada a uma melhora significativa nos sintomas psicóticos em comparação com o placebo (Jethwa & Onalaja, 2015).

Nesse contexto, o presente estudo visa avaliar a eficácia da pimavanserina em pacientes com psicose na Demência de Parkinson, quanto os seus efeitos no quadro clínico da psicose, suas reações adversas e sua influência na qualidade de vida desses pacientes. Desse modo, diante do exposto, a verificação e o estudo do tema são de suma relevância, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida e esclarecimentos sobre o uso da pimavanserina.

2. Metodologia

O presente artigo está construído sobre a formatação de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) de natureza qualitativa (Estrela, 2018) e utilizou como estratégia de busca os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Para elaboração do trabalho, inicialmente, foi escolhido o tema e formulada a seguinte pergunta condutora através da estratégia PICO (Patient, Intervention, Comparison and Outcome): “A pimavanserina é eficaz para pacientes com psicose na doença de Parkinson?”.

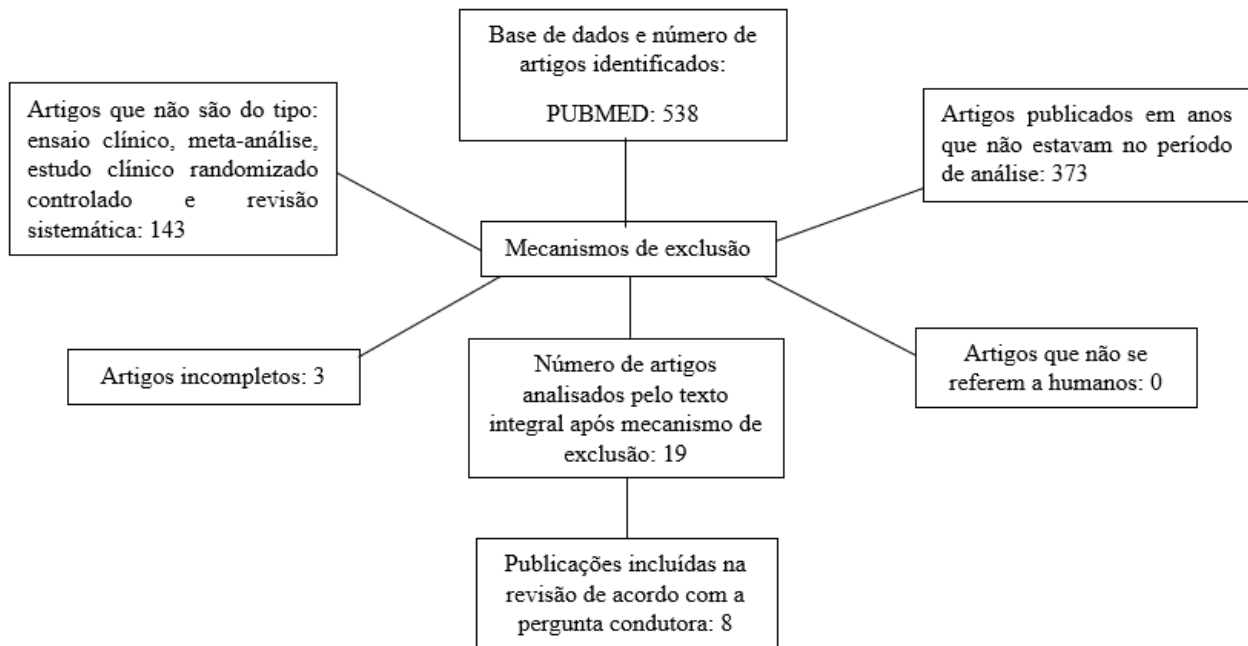
Em seguida, foram pesquisados estudos na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizados os descritores indexados aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): (“parkinson disease”), (“psychotic disorders”), (“antipsychotic agents”), combinados com o operador Booleano “AND”.

Os artigos foram identificados e selecionados para leitura e inclusão no trabalho. Os estudos incluídos tratam abordagens que se relacionam com a pergunta condutora, publicados nos últimos 10 anos (2013-2023) e disponibilizados em inglês. Foram excluídos artigos incompletos, artigos que não tinham como objeto de estudo a espécie humana e que não se enquadram como: ensaio clínico, meta-análise, estudo clínico randomizado controlado e revisão sistemática. Dessa forma, foram extraídos os dados, realizada a análise do risco de viés e elaborados os resultados.

Para a análise metodológica dos artigos incluídos nesta RSL foi utilizado o Critical Appraisal Skill Programme (CASP), ferramenta metodológica com 10 itens a serem pontuados: 1) objetivo claro e justificado; 2) metodologia adequada; 3) apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos; 4) seleção adequada da amostra; 5) coleta de dados detalhada; 6) relação entre pesquisador e pesquisados; 7) aspectos éticos preservados; 8) análise de dados rigorosa e fundamentada; 9) apresentação e discussão dos resultados e 10) contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa. Sendo atribuído o valor de 0 (zero) ou 1 (um) para cada item, sendo o escore máximo 10 pontos. Dessa forma, os artigos foram classificados conforme as pontuações: nível A – 6 a 10 pontos (boa qualidade metodológica e viés reduzido) ou nível B – no mínimo 5 pontos (qualidade metodológica satisfatória, porém com risco de viés aumentado).

Outro critério metodológico utilizado foi o AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) classificando os artigos escolhidos em 8 (oito) níveis de evidência: I) revisão sistemática ou metanálise; II) ensaios clínicos randomizados; III) ensaios clínicos sem randomização; IV) coorte e caso-controle; V) revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; VI) único estudo descritivo ou qualitativo e VII) opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialidades; VIII) estudo quantitativo e qualitativo. A Figura 1 mostra a estratégia de busca.

Figura 1 - Fluxograma de demonstração da amostra final.



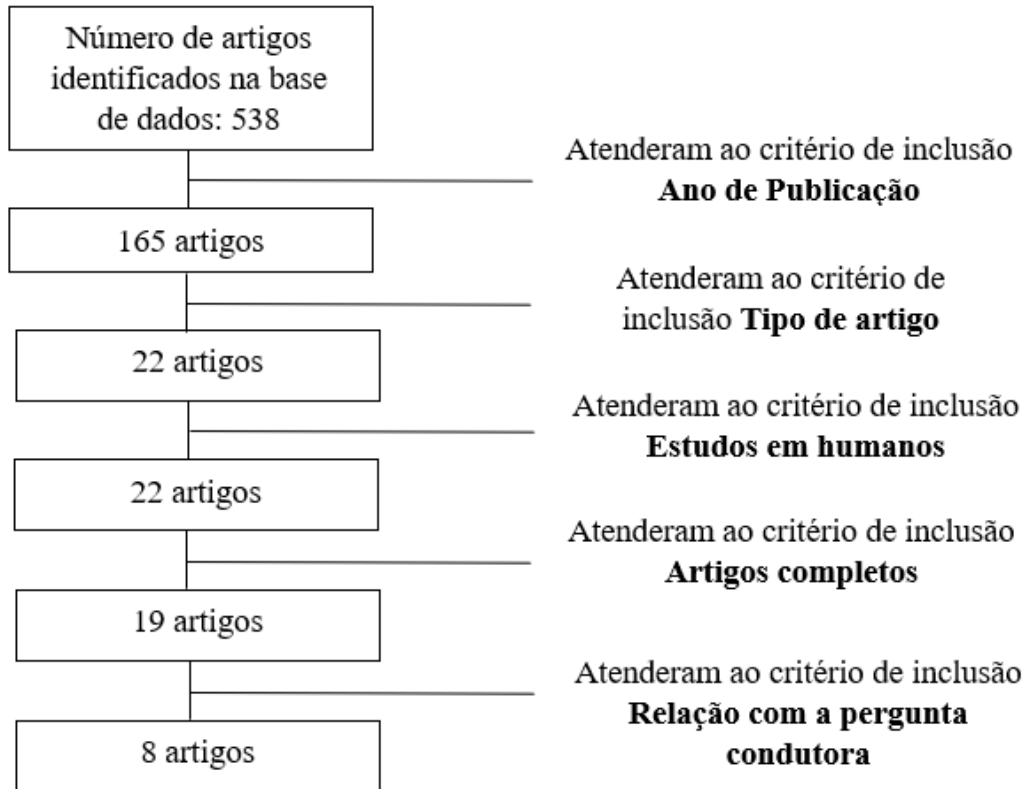
Fonte: Autores (2023).

3. Resultados

Dos 538 artigos achados na base de dados da PubMed, 165 artigos passaram pelo crivo do ano de publicação. Destes 165, 22 artigos atenderam ao critério de tipo de artigo e ao critério de realização dos estudos com humanos. 03 deles não foram acessados de forma completa na base de dados, o que fez com que fossem excluídos. Todavia, 11 artigos foram excluídos em virtude de não terem relação com a pergunta condutora. Sendo assim, restaram ao final 08 artigos (Figura 2). Quanto ao idioma, os 08 artigos (100%) tiveram o inglês como idioma de publicação e foram publicados em revistas internacionais. Em relação aos anos em que estes artigos foram publicados: 01 artigo é de 2014 (12,5%), 01 artigo é de 2015 (12,5%), 02 artigos são de 2018 (25%), 02 artigos são de 2020 (25%) e 02 artigos são de 2021 (25%). Em relação aos países em que os estudos foram realizados: 01 artigo é do Japão (12,5%), 01 artigo é do Canadá (12,5%), 03 artigos são dos Estados Unidos da América (EUA) (37,5%), 01 artigo teve como locais de realização do estudo os seguintes países: EUA, Chile, Eslováquia, Polônia, Bulgária, República Tcheca, França, Alemanha, Itália, Sérvia, Espanha, Reino Unido e Ucrânia (12,5%), 01 artigo teve os EUA e o Canadá como locais de estudo (12,5%) e 01 artigo teve como locais de realização do estudo EUA, Canadá, Europa e Índia (12,5%). Depois de uma análise cautelosa dos estudos, 08 (100%) foram classificados como A, de acordo com o CASP adaptado (Quadro 1). Empregando a classificação AHRQ, 01 artigo (12,5%) foi classificado como nível I de evidência, por se tratar de um estudo de revisão sistemática ou meta-análise, 03 artigos (37,5%) foram classificados como nível II, por serem ensaios clínicos randomizados e 04 artigos (50%) foram classificados como nível III, por se tratarem de ensaios clínicos sem randomização. Não foram encontrados artigos classificáveis como níveis IV, V, VI, VII e VIII, que correspondem

respectivamente a coorte e caso-controle, revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos, único estudo descritivo ou qualitativo, opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialidades e estudo quantitativo e qualitativo. O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo RoB 2.0 (Quadro 2).

Figura 2 - Fluxograma PRISMA para o processo de seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2023).

Quadro 1 - Descrição sintetizada e classificação de cada estudo que compôs a revisão, segundo CASP e AHRQ.

Autor	País do Estudo	Nome do Periódico	Tipo de Estudo	Título do Estudo	Principais Achados	Evidência CASP (adaptado)	Evidência AHRQ
TARIOT, P. N. et al., 2021	EUA, Chile, Eslováquia, Polônia, Bulgária, República Tcheca, França, Alemanha, Itália, Sérvia, Espanha, Reino Unido e Ucrânia	The New England Journal of Medicine	Ensaio clínico randomizado	Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis	O percentual dos pacientes que apresentaram recidiva do quadro psicótico após a utilização da pimavanserina foi de 13%. Já entre os que trocaram por placebo foi de 28%. O uso da pimavanserina apresentou efetividade nos pacientes com quadros delirantes e alucinógenos em virtude da psicose da doença de Parkinson, sendo aprovada para tratamento. Cerca de 15% dos pacientes do estudo possuíam a doença de Parkinson, sendo este um fator que poderia influenciar o estudo em favor do da utilização da pimavanserina.	A	II
CUMMINGS, J. et al., 2014	EUA e Canadá	The Lancet	Ensaio clínico randomizado	Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial	De modo geral, a tolerância da pimavanserina foi evidenciada, não apresentando efeitos consideráveis sobre a seguridade ou piora do funcionamento motor. Nove que estavam fazendo uso da pimavanserina interromperam o uso (seis pacientes, por exemplo, apresentaram efeitos adversos) em comparação com 02 no grupo placebo. Nos casos em que há poucas opções para tratamento, a pimavanserina pode ser uma opção conveniente para uso. Quando comparada com outros fármacos antipsicóticos, a pimavanserina não apresentou exacerbação de efeitos de segurança, sedativos, e de limitação da motricidade.	A	II
Isaacson et al., 2020	EUA	Journal of Parkinson's Disease	Ensaio clínico randomizado	Blinded SAPS-PD Assessment After 10 Weeks of Pimavanserin Treatment for Parkinson's Disease Psychosis	O uso da pimavanserina sugere benefícios interessantes para pessoas com doença de Parkinson que normalmente apresentam distúrbios do sono e sonolência diurna excessiva. Pimavanserina e clozapina são os únicos dois antipsicóticos que demonstraram eficácia em estudos cegos e controlados por placebo, sem agravar os sintomas motores. O uso de pimavanserina não apresentou alterações clinicamente relevantes para química sérica, hematologia ou urinálise ou ECG, incluindo nenhuma alteração clinicamente relevante no intervalo QT corrigido, em pacientes com doença de Parkinson.	A	II
Ballard, Clive et al., 2015	EUA, Canadá, Europa e Índia	Journal of the American Medical Directors Association	Ensaio Clínico	Impact of Current Antipsychotic Medications on Comparative Mortality and Adverse Events in People With Parkinson Disease Psychosis	Aumento significativo na taxa de mortalidade em participantes que tomavam pimavanserina em comparação com o grupo controle. Os participantes que receberam um antipsicótico concomitante também tiveram uma probabilidade maior de um EA grave, eventos relacionados à cognição, infecções e edema. O risco de quedas, acidente vascular cerebral, sedação, hipotensão ortostática e os eventos tromboembólicos também aumentaram nestes indivíduos, mas isso não foi significativo. Risco significativo de mortalidade e EAs graves em pacientes com doença de Parkinson recebendo pimavanserina, semelhante ou superior aos riscos observados em pessoas com doença de Alzheimer.	A	III
Isaacson et al., 2021	EUA	Parkinsonism and Related Disorders	Ensaio Clínico	Efficacy results of pimavanserin from a multi-center, open-label extension study in Parkinson's disease psychosis patients	O resultado do estudo com mais 400 pacientes de 14 países mostrou apoio à eficácia da pimavanserina no tratamento da PDP. Entre aqueles que tomaram anteriormente 34 mg de pimavanserina durante três estudos principais cegos tiveram durabilidade da eficácia durante as 4 semanas subsequentes do estudo open-label avaliados pela Escala para avaliação de sintomas positivos. Os pacientes que anteriormente receberam placebo	A	III

					cego melhoraram após 4 semanas de tratamento com pimavanserina no estudo open-label, para o mesmo nível que o grupo de 34 mg de pimavanserina.		
Espay et al., 2018	Canadá	International Parkinson and Movement Disorders Society	Ensaio Clínico	Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications	O impacto antipsicótico da pimavanserina é significativo em indivíduos que sofrem de doença de Parkinson com déficits cognitivos, e esse efeito pode ser aprimorado quando combinado com medicamentos que aperfeiçoam a função cognitiva.	A	III
Iketani, Furushima, Imai, & Yamada, 2020	Japão	Parkinsonism & Related Disorders	Revisão sistemática e uma meta-análise	Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease. A systematic review and Bayesian network meta-analysis	Embora a eficácia da pimavanserina possa ser menor em comparação com a clozapina, ela demonstrou ser uma opção promissora no tratamento da psicose na doença de Parkinson devido ao seu perfil favorável.	A	I
Citrome, Norton, Chi-Burris, & Demos, 2018	EUA	Cambridge University Press	Banco de dados de ensaios clínicos duplo-cegos	Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed	A PDP pode se desenvolver na ausência de terapia de reposição de dopamina. É importante destacar que a pimavanserina age como um agonista/antagonista inverso nesses receptores, o que pode explicar seus efeitos terapêuticos potenciais na PDP.	A	III

Legenda: ECG – eletrocardiograma, EA - Efeito Adverso, PDP - Psicose na doença de Parkinson. Fonte: Autores (2023).

Quadro 2 - Tabela do Risco de viés em ensaios clínicos randomizados segundo o RoB 2.0.

Autor	Processo de Randomização	Desvios da Intervenção pretendida	Ausência de Dados no Desfecho	Medições do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés Geral
Cummings, J. et al., 2014	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco
Isaacson et al., 2020	Alto Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Algumas Preocupações	Alto Risco	Alto Risco
Tariot, P. N. et al., 2021	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Algumas Preocupações

Fonte: Autores (2023).

4. Discussão

Em relação à redução dos sintomas, no estudo Open-Label (OLE) conduzido por Isaacson *et al.* (2021), os pesquisadores passaram mais de 10 anos para selecionar 459 pacientes, de 114 centros clínicos, de 14 nações diferentes, sendo que os pacientes utilizaram a pimavanserina na dose de 34 mg, com o uso de 01 vez ao dia. Após os pacientes serem randomizados e ao final de 04 semanas com o uso da medicação, observou-se um resultado positivo no Escore de Gravidade e Melhoria de Impressão Clínica Global (CGI-I) em cerca de 51,4%. Além disso, em relação à Escala de Avaliação de Sintomas Positivos-Subescalas de Delírio (SAPS-PD), houve melhora na variação do desvio padrão (-1,8) em relação à linha de base do estudo. O estudo dirigido por Espay *et al.* (2018) mostrou que houve também melhora significativa no SAPS-PD e CGI nos pacientes que fizeram uso da pimavanserina na dosagem de 34 mg por dia, durante as 06 semanas de duração do estudo. Cummings *et al.* (2014), no estudo realizado de forma randomizada, estilo duplo-cego e com controle de placebo, em 52 centros hospitalares, evidenciou-se que houve melhora significativa nas pontuações do SAPS-PD, apresentando uma melhora de 37% em relação ao valor de base. Um outro resultado interessante foi que os cuidadores destes pacientes relataram uma redução na carga de dificuldade de cuidado, bem como melhora na qualidade do sono e vigília. Além disso, não houve piora significativa do parkinsonismo e nem da sedação. Tudo isso numa duração de uso de 06 semanas, com a dose de 40 mg ao dia. De acordo com Tariot *et al.* (2021), a pimavanserina revelou eficiência nos pacientes que manifestaram sintomas alucinógenos e delirantes. Além disso, cerca de 13% dos 95 pacientes que fizeram uso da medicação e que possuíam psicose da Doença de Parkinson apresentaram recaída dos sintomas em comparação aos 28% dos 99 pacientes que fizeram uso de placebo. Já no estudo de Isaacson *et al.* (2020), evidenciou-se melhora na pontuação do SAPS persistente (mais de 4 semanas com o tratamento aberto com o uso de pimavanserina na dose de 34 mg). De acordo com Citrome *et al.* (2018), a pimavanserina apresenta-se como uma opção para o tratamento da demência na doença de Parkinson.

No tocante à descontinuidade e tolerabilidade da pimavanserina, no estudo Open-Label (OLE) conduzido por Isaacson *et al.* (2021), cerca de 27 pessoas que estavam participando do estudo deixaram de participar em virtude de efeitos colaterais. No estudo dirigido por Espay *et al.*, (2018), cerca de 9,6% do grupo que fez uso da medicação (que tinham 104 pessoas) descontinuaram o uso em virtude do surgimento de efeitos colaterais. Cummings *et al.* (2014) observaram que dentre os 104 participantes que tomaram a pimavanserina, 06 descontinuaram antes o tratamento em virtude de efeitos adversos. Já no estudo de Isaacson *et al.* (2020), dos 84 participantes que fizeram uso da pimavanserina, 09 descontinuaram o uso, sendo que 03 deles foram por efeitos adversos, 02 deles por decisões médicas e 04 foram por decisões pessoais de saída do estudo.

Quanto a interações e comparações com outros medicamentos, o estudo dirigido por Espay *et al.* (2018), mostra uma possibilidade da utilização da pimavanserina em utilização com outros medicamentos a fim de haja melhorias no âmbito da cognição e na ação antipsicótica. Cummings *et al.* (2014) relatam que comparações entre a pimavanserina e outros fármacos devem realizadas com cautela, uma vez que essas medicações ainda requerem mais estudos para este fim. Já para Ballard *et al.* (2015), nenhum dos efeitos colaterais que foram relatados com o uso de antipsicóticos no grupo de pessoas que já utilizavam a pimavanserina foram aumentados, o que pode sinalizar a segurança do uso concomitante da pimavanserina com outros remédios. Já no estudo de Isaacson *et al.* (2020), ficou claro que o uso da pimavanserina, uma vez que age nos receptores serotoninérgicos, sem provocar efeito antagonista nos receptores dopaminérgicos e em outros, sendo assim de grande valia no tratamento da psicose na doença de Parkinson. Além disso, tanto a pimavanserina como a clozapina foram as únicas drogas com capacidade antipsicótica que demonstraram efetividade nos ensaios clínicos maiores e sem apresentarem piora na sintomatologia motora. Todavia, a pesquisa realizada por Iketani *et al.* (2020) mostrou que a clozapina possui uma eficácia superior à pimavanserina no manejo da psicose da doença de Parkinson, principalmente no que tange às funções motoras. De acordo com Citrome *et al.* (2018), a pimavanserina apresenta uma vantagem em relação à clozapina que seria a ausência da necessidade de vigilância hematológica.

Em relação aos efeitos colaterais, no estudo Open-Label (OLE) conduzido por Isaacson *et al.* (2021), a porcentagem de 46,8% dos pacientes (o que equivale à 215 pessoas) do estudo apresentaram algum tipo de efeito adverso leve a intermediário, como por exemplo infecção do trato urinário e edema periférico. Contudo, 07 participantes tiveram efeitos colaterais graves, tais como pneumonia, episódio de síncope, doença pulmonar obstrutiva, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. No estudo dirigido por Espay *et al.*, (2018), os efeitos colaterais mais comuns foram: infecção no trato urinário em 14 pessoas (13,5%), quedas em 11 pessoas (10,6%), edema periférico em 07 pessoas (6,7%), alucinações em 07 pessoas (6,7%), além de 06 pessoas com quadros náuseas (5,8%). 11 pessoas tiveram efeitos colaterais graves (10,6%) e 02 pessoas vieram a óbito (1,9%). Cummings *et al.* (2014) relata que, dos 104 participantes que fizeram uso da pimavanserina, 14 pacientes apresentaram infecção do trato urinário, 11 pessoas apresentaram quedas, 07 pessoas apresentaram alucinações, 07 pessoas apresentaram edema periférico e 06 apresentaram náuseas. De acordo com Tariot *et al.* (2021), os principais efeitos colaterais relatados foram constipação, cefaleia e prolongamento sem sintomatologia do intervalo QT. Já no estudo de Isaacson *et al.* (2020), o efeito colateral mais comum foi queda em 07 dos 87 pacientes que fizeram uso da pimavanserina.

Quanto às limitações das pesquisas, no estudo Open-Label (OLE) conduzido por Isaacson *et al.* (2021), os autores apontam como limitações a própria forma de desenho OLE (pois foi de braço único), além do fato da ausência de um grupo comparativo e de estatísticas descritivas, apenas. Outro fator limitante apontado seria a forma como os pacientes foram selecionados, o que poderia levar a um viés seletivo, de acordo com Cummings *et al.* (2014), um dos grandes limitadores deste estudo é o fato dele não garantir uma boa segurança com a utilização da pimavanserina para mais de seis semanas. Segundo Tariot *et al.* (2021), o fato de haver uma necessidade de sustentação de resposta à utilização da pimavanserina, o que seria um importante fator limitante. Além disso, o estudo foi interrompido precocemente com o intuito de verificar a eficácia. Já para Ballard *et al.* (2015), os resultados do trabalho devem ser averiguados a partir do entendimento de que os pacientes não passaram por processo de randomização para escolha do antipsicótico. Para Isaacson *et al.* (2020), alguns dos fatores limitantes foram a falta de um grupo de comparação mais específico e o tipo de desenho de estudo utilizado, haja vista que os pacientes utilizados não apresentavam manifestações homogêneas da psicose da doença de Parkinson. De acordo com Citrome *et al.* (2018), uma das limitações do estudo foi a ausência de evidências para além de 06 semanas de uso clínico da pimavanserina.

5. Conclusão

Neste estudo, analisamos a eficácia da pimavanserina para pacientes com psicose na doença de Parkinson. A partir dos resultados obtidos, foi evidenciado um impacto favorável no Escore de Gravidade e na Melhoria de Impressão Clínica Global (CGI-I), alcançando resultados positivos. Observou-se que a pimavanserina revelou eficiência em pacientes que manifestaram sintomas alucinógenos e delirantes. Estudos evidenciaram a potencialidade na combinação da pimavanserina com outros medicamentos, evoluindo com melhorias tanto na esfera cognitiva quanto na ação antipsicótica. A pimavanserina e a clozapina emergiram como as únicas substâncias antipsicóticas que evidenciaram eficácia em ensaios clínicos maiores, sem provocar agravamento dos sintomas motores. Outro achado significativo, foi que os responsáveis por esses pacientes observaram um alívio da carga de responsabilidade no cuidado, além de uma melhoria na qualidade do sono e vigília.

Ademais, uma fração limitada dos pacientes que usaram a medicação e tinham psicose relacionada à doença de Parkinson apresentaram recaída dos sintomas quando comparados com pacientes que realizaram uso de placebo. Pesquisas indicaram que alguns participantes que receberam pimavanserina precisaram interromper o tratamento, sendo essas interrupções motivadas por efeitos adversos, decisões médicas e escolhas pessoais de sair do estudo. Dito isso, nenhum dos efeitos colaterais relatados com o uso de antipsicóticos no grupo de pessoas que já utilizaram a pimavanserina apresentou aumento, o que possivelmente indica a segurança do uso simultâneo desta droga com outros medicamentos. No entanto, a pimavanserina oferece uma vantagem em comparação com a clozapina, pois não requer monitoramento hematológico. Ela

apresenta efeitos adversos de níveis intermediários, como infecção do trato urinário e edema periférico. Contudo, uma pequena parte dos participantes apresentaram efeitos colaterais graves, incluindo pneumonia, episódio de síncope, doença pulmonar obstrutiva, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.

Deste modo, é de suma importância que trabalhos subsequentes busquem desenvolver mais estudos de intervenção sobre a efetividade da medicação na doença de Parkinson, além de aprimorar os métodos de avaliação das estatísticas descritivas a longo prazo em pacientes que apresentam manifestações psicóticas periódicas da enfermidade. Além disso, deve-se considerar a repercussão na qualidade de vida desses pacientes com o uso da pimavanserina e permitir a implementação de medidas que visem esclarecer, na prática médica, os benefícios na expectativa de vida do paciente observado com a doença.

Referências

Artigos - *Neuropulse*. (n.d.). www.neuropulse.com.br. <https://www.neuropulse.com.br/artigos/alteracoes-de-memoria-na-doenca-de-parkinson/>.

Ballard, C., Isaacson, S., Mills, R., Williams, H., Corbett, A., Coate, B., ... & Burn, D. J. (2015). Impact of current antipsychotic medications on comparative mortality and adverse events in people with Parkinson disease psychosis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(10), 898-e1.

Ballard, C., Banister, C., Khan, Z., Cummings, J., Demos, G., Coate, B., Youakim, J. M., Owen, R., Stankovic, S., Tomkinson, E. B., McDermid, J., Ocal, D., Testad, I., Qayyum, M. A., Kemos', P., Borejko, O., Megalogeni, M., Brookes, E. V., Petrava, A., & Da Silva, M. (2018). Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Neurology*, 17(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30039-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30039-5).

Binde, C. D., Tvette, I. F., Gåsemeyr, J. I., Natvig, B., & Klemp, M. (2020). Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02961-6>.

Borges, R., & Kauark, G. (n.d.). Retrieved November 15, 2023, from <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/bitstream/handle/11600/50032/Roberta%20Borges%20Gomes%20Kauark%20PDF%20A.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Bruno Fukelmann Guedes, Gonçalves, M., & Rubens Gisbert Cury. (2016). Psychosis and concurrent impulse control disorder in Parkinson's disease: A review based on a case report. *Dementia & Neuropsychologia*, 10(2), 148–151. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1002011>.

Citrome, L., Norton, J. C., Chi-Burris, K., & Demos, G. (2018). Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis: number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *CNS Spectrums*, 23(3), 228–238. [10.1017/s1092852917000736](https://doi.org/10.1017/s1092852917000736).

Cummings, J., Isaacson, S., Mills, R., Williams, H., Chi-Burris, K., Corbett, A., Dhall, R., & Ballard, C. (2014). Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 383(9916), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6).

Darwish, M., Bugarski-Kirola, D., Passarell, J., Owen, J., Jaworowicz, D., DeKarske, D., & Stankovic, S. (2022). Pimavanserin Exposure-Response Analyses in Patients With Schizophrenia: Results From the Phase 2 ADVANCE Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 42(6), 544–551. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001611>.

Dirks, B., Fava, M., Atkinson, S. D., Joyce, M., Thase, M. E., Howell, B., Lin, T., & Stankovic, S. (2022). Adjunctive Pimavanserin in Patients with Major Depressive Disorder: Combined Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Studies. *Psychopharmacology Bulletin*, 52(4), 8–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339271/>.

Espay, A. J., Guskey, M. T., Norton, J. C., Coate, B., Vizcarra, J. A., Ballard, C., ... Weintraub, D. (2018). Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 33(11), 1769–1776. [10.1002/mds.27488](https://doi.org/10.1002/mds.27488).

Estrela, C. (2018). Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa. Artes Médicas.

Iketani, R., Furushima, D., Imai, S., & Yamada, H. (2020). Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 78, 82–90. [10.1016/j.parkreldis.2020.07.021](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.07.021).

Isaacson, S. H., Coate, B., Norton, J., & Stankovic, S. (2020). Blinded SAPS-PD Assessment After 10 Weeks of Pimavanserin Treatment for Parkinson's Disease Psychosis. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(4), 1389–1396. <https://doi.org/10.3233/jpd-202047>.

Isaacson, S. H., Ballard, C. G., Kreitzman, D. L., Coate, B., Norton, J. C., Fernandez, H. H., Ilic, T. V., Azulay, J.-P., Ferreira, J. J., Ablner, V., & Stankovic, S. (2021). Efficacy results of pimavanserin from a multi-center, open-label extension study in Parkinson's disease psychosis patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 87, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.04.012>.

Jethwa, K. D., & Onalaja, O. A. (2015). Antipsychotics for the management of psychosis in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*, 1(1), 27–33. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.000927>.

Orgeta, V., McDonald, K. R., Poliakoff, E., Hindle, J. V., Clare, L., & Leroi, I. (2020). Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011961.pub2>.

Pamplona, L. de A. e L., & Mattos, J. P. de. (1996). Demência na doença de Parkinson: avaliação crítica da literatura. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 54(4), 687–690. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1996000400023>.

Salvador. (2022). *Curso de medicina henrique nascimento dourado a prevalência de psicose na doença de Parkinson*. <http://www.repositorio.bahiana.edu.br/jspui/bitstream/bahiana/7112/1/Henrique%20Nascimento%20Dourado%20-%20A%20preval%20de%20psicose%20na%20doen%20ca%20de%20parkinson%20-%202022.pdf>.

Tariot, P. N., Cummings, J. L., Soto-Martin, M. E., Ballard, C., Erten-Lyons, D., Sultzer, D. L., Devanand, D. P., Weintraub, D., McEvoy, B., Youakim, J. M., Stankovic, S., & Foff, E. P. (2021). Trial of Pimavanserin in Dementia-Related Psychosis. *The New England journal of medicine*, 385(4), 309–319. <https://doi.org/10.1177/0891988716640378>.