

**PRAMIPEXOL EM DOSE ÚNICA DIÁRIA PARA
O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON
IDIOPÁTICA INICIAL E AVANÇADA:**

IMPLICAÇÕES PARA OS PACIENTES

PRAMIPEXOL EM DOSE ÚNICA DIÁRIA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA INICIAL E AVANÇADA: IMPLICAÇÕES PARA OS PACIENTES

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients

Autores: Antonini A., Calandrella D. (Itália)

Instituição: ¹Department for Parkinson's Disease, IRCSS San Camillo, Venice, Italy; ²Department for Parkinson's Disease, Clinic San Pio X, Milan, Italy

Fonte: *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011; 7:297–302

INTRODUÇÃO

O pramipexol é um agonista seletivo do receptor de dopamina D₂ indicado para o tratamento sintomático da doença de Parkinson (DP), tanto isoladamente como em combinação com a levodopa, durante toda a evolução do quadro e até em seus estágios mais avançados¹.

Os agonistas dopaminérgicos apresentam diversas vantagens quando usados no tratamento da DP, entre elas o fato de não precisarem de transporte mediado no intestino nem no cérebro, de agirem diretamente sobre os receptores dopaminérgicos e de exibirem meia-vida superior. Além disso, sua ação não produz radicais livres, que são considerados um dos principais problemas do tratamento com levodopa^{2,3}.

FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA

O pramipexol é um agonista dopaminérgico sintético não derivado do ergot, com alta especificidade e atividade intrínseca completa na subfamília D₂ dos receptores dopaminérgicos; tem maior afinidade pelo receptor D₃ do que pelos receptores D₂ e D₄⁴. Sugere-se que a afinidade preferencial do pramipexol pelo receptor D₃ possa contribuir para a sua eficácia no tratamento dos sintomas depressivos da DP⁵. Diferentemente dos agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, o pramipexol tem pouca ou nenhuma interação com os receptores adrenérgicos ou serotoninérgicos⁶.

É rapidamente absorvido e tem biodisponibilidade > 90%, podendo ser administrado independentemente do horário das refeições; sua excreção é primariamente renal⁷. O pramipexol praticamente não sofre biotransformação hepática e não exerce forte inibição sobre o sistema do citocromo P450 (CYP) *in vitro*⁸, o que potencialmente minimiza as interações farmacológicas, fato relevante quando se trata de destiná-lo à população idosa com DP, que frequentemente recebe múltiplas medicações⁹.

A apresentação de pramipexol de liberação prolongada é utilizada em dose única diária. A ação dopaminérgica contínua é mais importante para a estimulação dos receptores estriatais que a pulsatilidade. Esse conceito deriva de estudos

que demonstram que, nos gânglios da base normais, os neurônios geram estímulos dopaminérgicos contínuos e os níveis de dopamina são relativamente constantes¹⁰.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO PRAMIPEXOL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NA DP INICIAL

Estudos clínicos com o pramipexol foram realizados com mais de 1.200 pacientes em fases iniciais da DP, com seguimento de até quatro anos¹¹⁻¹⁵. Esses estudos demonstraram de forma consistente a eficácia do pramipexol no tratamento dos primeiros sintomas da doença, conforme ponderação feita a partir da Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS)^{11,12,14,16}.

Um estudo randomizado e duplo-cego incluiu 259 pacientes, escolhidos aleatoriamente, para receber pramipexol de ação prolongada (0,375 – 4,5 mg em dose única diária), ação imediata (0,125 – 1,5 mg, 3x/dia) ou placebo. A dose foi titulada até a posologia ideal durante um período de sete semanas, sendo mantida, então, por mais 26 semanas. A análise intermediária com dezoito semanas confirmou a superioridade do pramipexol de liberação prolongada sobre o placebo. Na avaliação final, na semana 33, ficou demonstrada a não inferioridade entre as formulações do pramipexol, com alteração média ajustada em UPDRS II + III de -8,6

pontos para o pramipexol de liberação prolongada e de -8,8 pontos para o pramipexol de liberação imediata. Também não houve diferenças entre as formulações quanto aos efeitos adversos¹⁷.

Outro estudo duplo-cego incluiu 259 pacientes com DP inicial. **Nesse estudo, foi observada uma melhora de 7,5 pontos nos pacientes que receberam pramipexol de liberação imediata e de 7,4 pontos naqueles sob pramipexol de liberação prolongada**, enquanto o grupo placebo apresentou melhora de apenas 2,7 pontos em UPDRS II e III. Também houve melhora significativa, e superior à que foi obtida com placebo, na Escala de Impressão Clínica Global – melhora CGI-I – e na de Impressão Global do Paciente – melhora PGI-I –, com 18 e 33 semanas. Ambas as formulações do pramipexol foram bem toleradas¹⁸.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO PRAMIPEXOL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NA DP AVANÇADA

Diversos estudos randomizados e controlados avaliaram a eficácia do pramipexol como tratamento adjunto à levodopa em pacientes com flutuações motoras¹⁹⁻²⁵. Esses estudos demonstraram, consistentemente, a melhora significativa da pontuação

UPDRS motora, UPDRS em atividades da vida diária e UPDRS total (melhora de 20% a 40%, em comparação com a obtida com o placebo, de 4% a 13%). Além disso, **a introdução do tratamento adjunto com pramipexol permitiu, em média, reduzir a dose da levodopa em 30%**¹⁹⁻²⁵.

A análise retrospectiva de estudos randomizados e controlados com pramipexol, pergolida, ropinirol, tolcapona ou entacapona como terapias adjuvantes à levodopa revelou que a redução da dose da levodopa e a maior redução da fase OFF foram obtidas com o pramipexol e a entacapona ($p < 0,0001$ e $p < 0,001$, respectivamente)²⁶.

DOSE E ADMINISTRAÇÃO

O pramipexol de liberação prolongada deve ser iniciado com dose de 0,375 mg/dia, que pode ser aumentada a cada cinco ou sete dias, conforme a necessidade, até 1,5 mg/dia. Se for necessário um aumento adicional, este deve ser de 0,75 mg a cada semana, até a dose máxima de 4,5 mg/dia. Os comprimidos devem ser ingeridos com água e não podem ser mastigados, mascarados ou esmagados. Eles podem ser ingeridos com ou sem alimentação, sempre no mesmo horário do dia¹.

CONCLUSÃO

O pramipexol de liberação prolongada pode ser utilizado tanto na fase inicial da DP como na avançada. Na DP avançada, quando a terapia com levodopa é complicada pela emergência de *wearing-off* e por outros fatores, o pramipexol pode ser iniciado ou a dose atual pode ser aumentada, para reduzir a intensidade da fase OFF e para permitir a redução da dose de levodopa¹.

A formulação de liberação prolongada do pramipexol tem como potenciais vantagens o aumento da aderência terapêutica, a manutenção mais consistente da atividade dopaminérgica com níveis plasmáticos mais estáveis, o aumento da tolerabilidade e uma maior facilidade de titulação da dose. Além disso, a opção em liberação prolongada permite mimetizar de forma mais próxima o tônus fisiológico do sistema dopaminérgico nigroestriatal¹.

Referências Bibliográficas:

1. Antonini A, Galandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2011;7:297-302.
2. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*; 2009;72(21 Suppl 4):S1-S136.
3. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*; 2006;13(11):1170-1185.
4. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*; 1998;21(3):141-151.
5. Maj J, Roggi Z, Margas W, Kata M, Dzedzicka-Wasylewska M. The effect of repeated treatment with pramipexole on the central dopamine D3 system. *J Neural Transm*; 2000;107(12):1369-1379.
6. Kvermo I, Härter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther*; 2006;28(8):1065-1078.
7. Wright CE, Sisson TL, Ichihara AK, Peters GR. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*; 1997;37(6):520-525.
8. Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. *Drug Metab Dispos*; 1997;25(10):1211-1214.
9. Hubble JP. Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. *Eur J Neurol*; 2000;7(Suppl 1):15-20.
10. Jenner P, Koenen-Bergmann M, Schepers C, Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies. *Clin Ther*; 2009;31(11):2698-2711.
11. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*; 1995;18(4):338-347.
12. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*; 1997;49(3):724-728.
13. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA*; 2000;284(15):1931-1938.
14. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA*; 1997;278(2):125-130.
15. Holloway RG, Shoulton I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*; 2004;61(7):1044-1053.
16. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord*; 2006;21(8):1200-1207.
17. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*; 2010;25(15):2542-2549.
18. Hauser RA, Sallin L, Koester J. Double-blind evaluation of pramipexole extended release (ER) in early Parkinson's disease. *Neurology*; 2009;72(11 Suppl 3):A412-A413.
19. 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.
20. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*; 1997;49(4):1060-1065.
21. Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*; 1998;5(3):235-242.
22. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1999;66(4):436-441.
23. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*; 2003;18(10):1149-1156.
24. Weiner WJ, Factor SA, Jankovic J, et al. The long-term safety and efficacy of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 2001;7(2):115-120.
25. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*; 2005;20(5):602-610.
26. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E, Nispeanu P. A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*; 2000;23(5):262-266.

SUPERIORIDADE DO PRAMIPEXOL DE LIBERAÇÃO PROLONGADA: AGORA É POSSÍVEL EXPANDIR O USO DESTA FORMULAÇÃO

A doença de Parkinson (DP) tem caráter neurodegenerativo e causa desconhecida. Ela é marcada tanto por sintomas motores (tremores, rigidez, bradicinesia e alteração postural) como não motores (depressão, ansiedade, disfunção autonômica e demência)¹ e representa um importante problema de saúde pública².

Entre as opções terapêuticas para o tratamento da DP destaca-se o pramipexol, um agonista dopaminérgico sintético não derivado do ergot³. O pramipexol é considerado o tratamento de primeira escolha para portadores da DP com menos de 70 anos de idade⁴, e pode ser utilizado tanto nos estágios iniciais da doença como em fases mais avançadas⁵, com ação sobre os sintomas motores e não motores^{4,6,7}.

Em pacientes com mais de 70 anos, o pramipexol pode ser associado à levodopa em qualquer momento do tratamento, pois, embora a levodopa seja eficaz, seu uso frequentemente está vinculado a flutuações motoras e discinesias. A associação do pramipexol para esses pacientes permite que se diminuam as doses de levodopa utilizadas e consequentemente as complicações motoras e a fase OFF^{4,5}.

O pramipexol, atualmente, está disponível em formulação de liberação prolongada, que é mais conveniente do que a formulação convencional (imediate) pela possibilidade de administração em dose única diária, diferente das três doses diárias necessárias para a opção convencional. **A dose única diária é preferida pelos pacientes e está associada à maior aderência terapêutica, o que resulta em uma melhora mais acentuada da função motora e dos sintomas não motores^{3,5}.**

A formulação de liberação prolongada traz também como vantagem a mimetização da estimulação dopaminérgica dos receptores estriatais, que ocorre de forma contínua e mais próxima do natural, e não em estímulos pulsáteis⁴, como a que observa-se no uso da opção convencional. Com isso, **o pramipexol de liberação prolongada, apesar de ter bioequivalência semelhante à da apresentação de liberação imediata, fornece concentrações plasmáticas mais estáveis do que esta última³.**

Um estudo randomizado e duplo-cego com 259 pacientes demonstrou que o pramipexol de liberação prolongada se assemelha, em termos de eficácia, ao pramipexol de liberação imediata. Concluiu-se, ainda, que estas formulações apresentam superioridade em relação ao placebo no tratamento da doença de Parkinson⁹. Posteriormente, outro estudo randomizado, com seguimento de 33 semanas, confirmou esse achado¹⁰. **Os estudos randomizados que compararam a formulação de liberação prolongada com a de liberação imediata demonstraram tolerabilidade semelhante entre elas, e também não houve diferença na incidência de efeitos adversos. Não ocorreram efeitos adversos novos nem inesperados com o pramipexol de liberação prolongada^{10,11}.**

Pacientes que já fazem uso do pramipexol de liberação imediata podem realizar a substituição pelo pramipexol de liberação prolongada no momento da dose noturna da formulação convencional. Utiliza-se, então, o pramipexol de liberação prolongada na dose total diária habitual. Essa forma de substituição foi estabelecida em dois estudos, um deles randomizado, que demonstraram eficácia e tolerabilidade semelhante entre os pacientes que fizeram a troca e aqueles que mantiveram o uso da formulação de liberação imediata^{12,13}. A substituição foi bem-sucedida, independentemente da faixa etária ou do uso concomitante de levodopa¹².

Concluindo, o pramipexol de liberação prolongada é um recurso terapêutico importante e eficaz para os pacientes com DP, pois promove a melhora dos sintomas motores e não motores^{4,5}. O pramipexol de liberação prolongada é mais conveniente, sendo preferido pelos pacientes devido à comodidade posológica - o que leva a uma maior adesão ao tratamento -, além de fornecer concentrações plasmáticas mais estáveis quando comparado à formulação de liberação imediata³⁻⁵. A terapêutica da Doença de Parkinson pode ser influenciada positivamente com o pramipexol de liberação prolongada, considerando, ainda, que o custo de tratamento atual é semelhante ao das opções convencionais, trazendo condições reais de os pacientes aderirem ao tratamento prescrito e colherem os potenciais benefícios mostrados nos estudos mais recentes¹⁴.

Comentário realizado pelo comitê médico da SIIIC.

Referências Bibliográficas:

1. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. 2014;665-74.
2. European Parkinson's Disease Association [homepage na internet]. 2016. [acesso em 12 de Nov. de 2016]. Disponível em: www.epda.eu.com/en/
3. Frampton JE. Pramipexole extended-release: a review of its use in patients with Parkinson's disease. *Drugs*; 2014;74(18):2175-90.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 228 de 10 de maio de 2010 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Parkinson. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo. Brasília, DF 11 de maio de 2010. Seção 1, p. 42-45.
5. Antonini A, Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2011;7:297-302.
6. Adler C. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 2004;20(S11): 23-9.
7. Abdel-Salam A, Omar ME. Prevalence, clinical features and treatment of depression in Parkinson's disease: an update. *World J Neuro*; 2015;5(1):17-38.
8. Zhang LM, et al. Dopamine agonists exert Nurrl-inducing effect in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease. *Chinese medical journal*; 2015; v. 128, n. 13, p. 1755.
9. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*; 2010;25(15):2542-9.
10. Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology*; 2011;77(8):759-66.
11. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurology*; 2011;77(8):767-74.
12. Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord*; 2010;25(14):2326-32.
13. Iijima M, Osawa M, Maruyama K, Uchiyama S, Kitagawa K. Self-reported adherence after overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in Parkinson's disease. *Advances in Parkinson's Disease*; 2015;4, 13-19.
14. Revista Kairos - edição de dezembro/2016.