



PONTOS- CHAVE

PRAMIPEXOL LIBERAÇÃO PROLONGADA

DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é uma condição neurológica crônica e progressiva, que afeta 1% dos pacientes com mais de 60 anos de idade. Caracteriza-se por afetar a mobilidade da pessoa, causando tremores, lentidão nos movimentos, rigidez muscular, desequilíbrio, além de alterações na fala e na escrita^{1,2}. A ocorrência desta patologia está associada à perda de neurônios secretores de dopamina, numa região cerebral chamada substância negra. Como a dopamina é componente essencial à comunicação entre o cérebro e o corpo, a doença apresenta os sintomas motores mencionados, além de outros sintomas – chamados não motores – incluindo depressão, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, disfunção autonômica, cansaço, disfunção do olfato, entre outros³. O tratamento tem como objetivo a redução dos sintomas, diminuição da perda funcional e melhora da qualidade de vida^{4,5}.

1 Mecanismo de ação

O pramipexol é um agonista dopaminérgico com alta especificidade por receptores dopaminérgicos D2, D3 e D4, tendo afinidade maior pelos subtipos D2 e D3. A opção de pramipexol em liberação prolongada oferece posologia cômoda – 1x/dia –, permitindo que a concentração terapêutica seja conseguida com mais facilidade, melhorando os índices de eficácia e segurança⁷.

2 Eficácia na doença de Parkinson inicial

Estudos clínicos com o pramipexol em pacientes nos estágios iniciais da doença foram concordantes e consistentes em demonstrar a eficácia da molécula – em avaliação pela Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), incluindo pontuação de atividades da vida diária, pontuação motora e pontuação total¹⁰⁻¹⁵.

3 Eficácia na doença de Parkinson avançada

Em pacientes com doença avançada e flutuações motoras em uso de levodopa, a adição do pramipexol, como terapia adjuvante, permitiu redução de 30% da dose da levodopa, aumento de 20% a 40% a pontuação da UPDRS e melhorou a pontuação da escala de atividades de vida diária (ADL)¹⁶⁻²¹. Análise retrospectiva de estudos randomizados e controlados mostrou que a redução da dose da levodopa foi superior com o pramipexol, em comparação à pergolida, ropinirol e tolcapona (p<0,0001). A redução dos períodos *off* (períodos de profunda acinesia) também foi maior com o pramipexol²².

4 Redução dos tremores resistentes

O pramipexol foi avaliado em pacientes com tremor resistente a diferentes fármacos, incluindo outros agonistas dopaminérgicos, em estudo multicêntrico, randomizado e controlado com placebo. O pramipexol foi significativamente superior ao placebo, reduzindo em 35% [4,4 pontos - IC 95%: -6,2 a -2,5; p<0,0001] a pontuação de tremor da UPDRS²⁶.

5 Menor incidência de complicações motoras do que a levodopa

O estudo CALM-PD [Comparison of the Agonist Pramipexole versus Levodopa on Motor Complications of Parkinson's Disease] mostrou que, após 2 anos de seguimento, o pramipexol se associou a menor incidência de flutuações *on-off*, discinesias e *wearing off* (28%) do que a levodopa (51%; p < 0,001). A vantagem do pramipexol se manteve, quando os pacientes foram avaliados após 4 anos (52% vs. 74%; p < 0,001)^{10,14,15}. A qualidade de vida avaliada após 3 e 4 anos de tratamento, pela escala EQ-5D, foi superior no grupo pramipexol quando comparada aos resultados do grupo levodopa²⁷.

CONCLUSÃO

O pramipexol é um agonista dopaminérgico com pouca ou nenhuma interação com os receptores adrenérgicos ou serotoninérgicos¹. Apresenta ação neuroprotetora, por diminuição da produção de radicais livres/ação antioxidante e promoção de maior densidade neuronal^{2,3,6,7}. O pramipexol é eficaz em todas as fases da doença de Parkinson, desde os estágios iniciais, até nos pacientes com doença avançada⁷⁻¹⁹, sendo também eficaz no tratamento dos sintomas não motores²⁰⁻²². Apresenta, ainda, a vantagem de menor incidência de complicações motoras do que a levodopa^{7,11,12} e risco mínimo de efeitos adversos^{1,8}.

O pramipexol em liberação prolongada tem opções no mercado com custo semelhante ao pramipexol simples, proporcionando maior adesão ao tratamento e melhor tolerabilidade, levando a uma melhora clínica mais significativa^{11,29,30}.

6 Melhora de sintomas não motores

Uma metanálise de estudos randomizados demonstrou que o pramipexol se associa a uma melhora de 64,7% da pontuação de humor [43,4% do placebo; p < 0,001] e de 63,2% da pontuação de motivação (vs. 45,0% com o placebo; p < 0,001)²⁵.

7 Melhora dos sintomas depressivos

Estudo clínico randomizado, que incluiu pacientes que apresentam, simultaneamente, a doença de Parkinson e transtorno depressivo maior, comparou o tratamento do TDM com pramipexol ou sertralina. Houve recuperação maior no grupo pramipexol (60,6%) do que no grupo sertralina (27,3%; p = 0,006), na avaliação pela Escala de Depressão de Hamilton²³. Um outro estudo – multicêntrico e randomizado – mostrou que o pramipexol se associou à melhora dos sintomas depressivos (pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg) em pacientes com doença de Parkinson avançada, enquanto o grupo pergolida não apresentou melhora²⁴.

8 Efeitos neuroprotetores

O pramipexol tem ação neuroprotetora por diferentes mecanismos complementares, como redução do *turnover* de dopamina, o que leva à diminuição da produção de radicais livres. Esta ação antioxidante foi demonstrada em estudos *in vitro*, nos quais o pramipexol protege contra a citotoxicidade induzida pelo peróxido de oxigênio⁷⁻⁹. Ainda, o pramipexol protege os gânglios da base da excitotoxicidade glutamatérgica^{11,28}. Estudo de longo prazo com SPECT [*single-photon emission computed tomography*] sugeriu que o uso do pramipexol se associa a maior densidade neuronal¹⁰.

9 Liberação prolongada vs. liberação simples

O pramipexol faz parte da primeira linha de tratamento da doença de Parkinson. A opção em liberação prolongada permite manter atividade dopaminérgica mais consistente, com níveis plasmáticos mais estáveis, maior aderência terapêutica – devido à tomada única diária – e melhor tolerabilidade, favorecendo a melhora clínica do paciente. Ressalta-se a existência de opções no mercado que oferecem custo de tratamento semelhante ao pramipexol simples, ainda que proporcionando todos os benefícios mencionados^{11,29,30}.

10 Dose recomendada

O pramipexol de liberação prolongada deve ser iniciado na dose de 0,375 mg/dia. Esta dose pode ser aumentada, conforme a necessidade, a cada 5-7 dias até a dose diária de 1,5 mg. Caso necessário, pode-se aumentar a dose para até 4,5 mg/dia, com aumentos semanais de 0,75 mg. É importante o ajuste da dose conforme a resposta do paciente. Os comprimidos de pramipexol devem ser engolidos com água (e podem ser ingeridos com ou sem alimentos) e não devem ser mastigados ou esmagados^{11,31}.

Referências Bibliográficas:

1. "O que é Parkinson?". Disponível em: <http://www.parkinson.org.br/oquee.html>. Acesso em: 14/12/2017.
2. Iijima M, et al. Self-Reported Adherence after Overnight Switching from Immediate-to Extended-Release Pramipexole in Parkinson's Disease. *Advances in Parkinson's Disease*. 2015; 4(1):13.
3. "Conheça os sintomas do mal de Parkinson". Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/10/conheca-os-sintomas-do-mal-de-parkinson>. Acesso em: 14/12/2017.
4. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
5. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-83.
6. Piercey MF. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3-preferring agonist useful in treating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998; 21(3):141-51.
7. Albrecht S, Buerger E. Potential neuroprotection mechanisms in PD: focus on dopamine agonist pramipexole. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(12):2977-87.
8. Schapira AH. Neuroprotection in PD-A role for dopamine agonists? *Neurology*. 2003; 61(6Suppl 3):S34-42.
9. Le WD, Jankovic J, Xie W, Appel SH. Antioxidant property of pramipexole independent of dopamine receptor activation in neuroprotection. *J Neural Transm*. 2000; 107(10):1165-73.
10. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. Jama*. 2000; 284(15):1931-8.
11. Antonini A, Barone P, Ceravolo R, Fabbri G, Tinazzi M, Abbruzzese G. Role of pramipexole in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010 Oct;24(10):829-41.
12. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1995; 18(4):338-47.
13. Shannon KM, Bennett J, 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):724-8.
14. PSG. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose ranging study. *Parkinson Study Group. Jama*. 1997; 278(2):125-30.
15. Holloway RG, Shoulson 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):1044-53.
16. 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; 49:162-8.
17. 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):1060-5.
18. Wermuth L. A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 1998; 5(3):235-42.
19. 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):436-41.
20. 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):1149-56.
21. 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):602-10.
22. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E, Nisipeanu P. A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(5):262-6.
23. Barone P, Scarzella L, Marconi R, 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(5):601-7.
24. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol*. 2003; 10(4):399-406.
25. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2009; 31(1):89-98.
26. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, 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 Psychiatry*. 2002; 72(6):713-20.
27. Noyes K, Dick AW, Holloway RG. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health*. 2006;9(1):28-38.
28. Carvey PM, Pieri S, Ling ZD. Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by pramipexole. *J Neural Transm*. 1997; 104(2-3):209-28.
29. Poewe W, Barone P, Hauser R, et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009; 24 (Suppl 1):S273.
30. Revista Kairos, Dez/2017.
31. Frampton JE. Pramipexole Extended-Release: A Review of Its Use in Patients with Parkinson's Disease. *Drugs* 2014;74:2175-2190.

ABSTRACT

Self-Reported Adherence after Overnight Switching from Immediate to Extended-Release Pramipexole in Parkinson's Disease Iijima, M., Osawa, M., Maruyama, K., Uchiyama, S. and Kitagawa, K. (2015). *Advances in Parkinson's Disease*, 4, 13-19.

Background: Drug adherence decreased in patients with Parkinson's Disease (PD) because of taking many different types of drugs. We evaluated drug adherence after switching from immediate-release (IR) to once-daily extended-release (ER) pramipexole (PPX) in PD.

Methods: This study included 35 PD patients (20 men, 15 women); 10 were taking oral PPX alone, and 25 were also using another anti-PD drug. PPX-IR was switched overnight to PPX-ER without gradual tapering. One month after switching, improvement in timing adherence and reduction in medication burden were evaluated by a questionnaire using a visual analog scale (VAS) [0: No change; 10: Better]. Motor function was assessed using part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Results: The VAS score for improvement in timing adherence was 8.1 ± 0.5 (mean ± standard error), and that for reduction in medication burden was 7.3 ± 0.6. There was a significant negative correlation (p = -0.43, p = 0.01) between the VAS score and number of types of medications. The UPDRS part III score improved significantly after switching (p < 0.01). Only one patient discontinued PPX-ER after switching.

Conclusion: Switching from PPX-IR to once-daily PPX-ER is safe and improves motor function in patients by improving timing adherence and reducing medication burden.