

dezembro de 2012]. Recuperado de: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/06/human\\_ph\\_detail\\_000063.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_ph_detail_000063.jsp&mid=WC0b01ac058001d126).

2. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Recuperado de: <http://www.thomsonhc.com/>.

3. Portal I-Helps 3.0. HIS-PROD Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Recuperado de: <http://www.i-helps.com>.

4. VASTAREL [Internet]. [citado 4 de janeiro de 2013]. Recuperado de: <http://www.bulas.med.br/bula/5082/vastarel.htm>.

## Pramipexol (Mirapex®): revisão de segurança em curso por possível risco de insuficiência cardíaca

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) lançou um alerta sobre um possível aumento no risco de insuficiência cardíaca relacionado ao pramipexol (Mirapex®), medicamento utilizado para o tratamento da doença de Parkinson e da síndrome das pernas inquietas. Resultados de estudos recentes sugerem um potencial risco de insuficiência cardíaca, porém há necessidade de revisão desses estudos<sup>1</sup>.

No Brasil, o pramipexol é comercializado sob o nome de fantasia Sifrol®, também fabricado pela Boehringer Ingelheim.

Dicloridrato de pramipexol é um agonista da dopamina não derivado da ergotamina, cujo exato mecanismo de ação para o tratamento da doença de Parkinson e da síndrome das pernas inquietas é desconhecido. No entanto, acredita-se que sua ação possa estar relacionada à propriedade de estimular os receptores da dopamina no corpo estriado. Pramipexol tem atividade intrínseca completa na subfamília de receptores D<sub>2</sub> da dopamina e tem maior afinidade com os receptores D<sub>3</sub> do que com D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub><sup>2</sup>.

Um conjunto de ensaios clínicos do pramipexol, de fases 2 e 3, aleatórios, controlados e comparados a placebo, foi submetido primeiramente pelo fabricante à FDA em 2008 e novamente em 2010. Nesses estudos, foi identificada maior incidência de insuficiência cardíaca de diagnóstico recente

entre pacientes que utilizaram o pramipexol (n=12/4.157) do que naqueles submetidos a placebo (n=4/2.820). Foi observado aumento numérico no índice de eventos adversos relacionados à insuficiência cardíaca (7,5 versus 4,0 por 1.000 pacientes/ano; razão de incidências [RI] 1,67, IC 95% 0,73-3,81); no entanto, essa diferença não foi estatisticamente significante<sup>1</sup>.

Nos EUA, a bula do medicamento dicloridrato de pramipexol (Mirapex®), aprovada pela FDA<sup>3</sup>, contém informação sobre os eventos adversos (distúrbios cardíacos) associados ao fármaco, tais como: angina *pectoris*, arritmia supraventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, dentre outros. Já a bula brasileira deste medicamento (Sifrol®), embora do mesmo fabricante, não apresenta as mesmas informações sobre os riscos cardíacos mencionados na bula norte-americana<sup>4</sup>.

Para avaliar a possível relação do pramipexol com a insuficiência cardíaca, o fabricante patrocinou<sup>5</sup> um estudo epidemiológico utilizando a base de dados de pesquisa da clínica geral do Reino Unido (*United Kingdom General Practice Research Database - GPRD*). Foi feito um estudo caso-controle em uma coorte de usuários de medicamentos anti-parkinsonianos, com idade entre 40 e 89 anos. Setecentos e oitenta e três casos de insuficiência cardíaca foram combinadas a 7.454 controles.

Os resultados mostraram que o uso corrente de algum agonista da dopamina, *versus* não usuários de agonistas da dopamina, foi associado com aumento estatisticamente significativo no risco de insuficiência cardíaca (Risco Relativo [RR] 1,58; IC 95% 1,26-1,96). Entre os agonistas de dopamina, foi encontrada uma associação estatisticamente significativa para o Mirapex® (RR 1,86; IC 95% 1,21-2,85) e carbegolina (RR 2,07; IC 95% 1,39-3,07), comparado ao não uso desses medicamentos.

Os resultados de um segundo estudo epidemiológico<sup>1</sup> que investigou o risco de insuficiência cardíaca associada com o uso de agonistas da dopamina foi recentemente publicado. Este estudo foi um caso-controle aninhado a uma coorte de pacientes com doença de Parkinson, que eram novos usuários de agonistas da dopamina ou usuários de levodopa. Os pesquisadores utilizaram informações de quatro bases de dados de população europeias. Um total de 518 novos casos de insuficiência cardíaca foi combinado a 38.641 controles. Os achados deste estudo não sugerem que o uso de agonistas da dopamina derivados da ergotamina ou de agonistas da dopamina não derivados da ergotamina estejam associados com o aumento do risco de insuficiência cardíaca, quando comparados ao uso de levodopa. Contudo, individualmente, entre os agonistas da dopamina não derivados da ergotamina, somente o uso do Mirapex® foi associado com aumento do risco de insuficiência cardíaca, quando comparado à levodopa (Razão de Chances [RC]=1,61, IC 95% 1,09-2,38). O aumento do risco de insuficiência cardíaca esteve presente dentro do primeiro trimestre da terapia (RC= 3,30; IC

95% 1,62-7,13) e em pacientes com idade a partir de 80 anos. O aumento do risco de insuficiência cardíaca não foi significativo entre os pacientes que utilizaram Mirapex® por mais de três meses<sup>1</sup>.

A etiologia da insuficiência cardíaca em pacientes idosos com doença de Parkinson pode estar relacionada a uma disfunção do sistema nervoso autonômico, como uma denervação cardíaca simpática, que é mais prevalente em pacientes com doença de Parkinson. Também pode resultar da regurgitação valvular associada a certos agonistas da dopamina<sup>5</sup>.

A FDA continua a trabalhar junto com o fabricante com o objetivo de esclarecer melhor o risco de insuficiência cardíaca com o uso do pramipexol e irá atualizar o público quando dispuser de mais informações<sup>1</sup>.

#### Referências

1. U. S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability – FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Parkinson’s drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure [Internet]. [citado 17 de dezembro de 2012]. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm>.
2. Drugdex System [Internet]. Estados Unidos: Thomson MICROMEDEX; Recuperado de: <http://www.thomsonhc.com/>.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. MIRAPEX® (pramipexole dihydrochloride) [Internet]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020667s027lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020667s027lbl.pdf).
4. Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Dicloridrato de Pramipexol/Sifrol [Internet]. [citado 31 de janeiro de 2013]. Recuperado de: <http://www.boehringer-ingelheim.com.br/arquivos/SifrolER.pdf>.
5. Renoux C, Dell’Aniello S, Brophy JM, Suissa S. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiology and drug safety* [Internet]. 2012 [citado 4 de janeiro de 2013]; Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2267/full>.

1 Em relação a este segundo estudo epidemiológico (Mokhles MM, Trifirò G, Dieleman JP, Haag MD, van Soest EM, Verhamme KM, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson’s disease, *Pharmacol Res.* 2012;65:358-64), não conseguimos obter o texto na íntegra. Portanto, segue como referência o comunicado sobre segurança elaborado pela FDA e que cita este artigo.