

Segurança de Medicamentos

Trimetazidina (Vastarel®): benefícios não superam os riscos para o tratamento de zumbidos, vertigens e distúrbios do campo visual

Em 21 de junho de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) concluiu a avaliação de segurança e eficácia da trimetazidina, após o surgimento de dúvidas em relação a sua eficácia e de notificações de distúrbios de movimento, tais como sintomas de Parkinson, decorrentes do uso desse medicamento¹.

A trimetazidina é um fármaco com propriedades cardioprotetoras e anti-isquêmicas que difere quimicamente e farmacologicamente dos agentes beta-bloqueadores, nitratos e antagonistas do cálcio. Essas propriedades parecem ocorrer no nível celular e incluem: ação antioxidante (evita a produção de radicais livres do oxigênio); efeitos diretos sobre o metabolismo de energia, reduzindo a acidose intracelular; prevenção da diminuição da adenosina trifosfato (ATP) intracelular e da fosfocreatina; correção de problemas relacionados às trocas de íons transmembranares que levam à sobrecarga de cálcio; inibição da filtração de neutrófilos e reação anti-inflamatória, e ainda possui atividade enzimática².

O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*), órgão da EMA, concluiu que os benefícios continuam a superar os riscos no tratamento de pacientes com angina de peito, mas que o uso deve ser restrito como adjuvante para aqueles que não alcancem controle adequado da doença ou que forem intolerantes aos outros medicamentos utilizados¹.

Para o tratamento sintomático de zumbido, vertigem e distúrbios do campo visual, o CHMP concluiu que os benefícios não superam os riscos e que esses usos não devem ser autorizados. Além disso, o Comitê recomendou novas contraindicações e advertências

para reduzir e gerenciar o risco possível de distúrbios do movimento, associados ao uso deste medicamento¹.

Os médicos foram aconselhados a não prescrever a trimetazidina para pacientes portadores de doença de Parkinson, sintomas de Parkinson, tremores, síndrome das pernas inquietas ou outros distúrbios relacionados ao movimento e também para pacientes com insuficiência renal grave¹.

A trimetazidina é utilizada para prevenir ataques de angina, que podem se manifestar com dores repentinas no peito, maxilar e costas, provocadas por esforço físico devido à redução do fluxo sanguíneo para o coração¹. A angina é comumente associada a um estreitamento das artérias coronárias.

No Brasil, o dicloridrato de trimetazidina é comercializado pelo nome de marca Vastarel®, fabricado pelo Laboratório Servier do Brasil Ltda³, e possui indicação terapêutica aprovada para o tratamento de pacientes com insuficiência coronariana, vertigens de origem vascular, e em oftalmologia, para doenças coriorretinianas vasculares⁴.

Os medicamentos contendo trimetazidina estão disponíveis no mercado internacional desde os anos 70 e, atualmente, são comercializados na Bulgária, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Polônia, Portugal, Romênia, Eslováquia, Eslovênia e Espanha. Eles são comercializados sob o nome de fantasia Vastarel® e outros nomes comerciais¹.

Referências

1. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines [Internet]. 2012 [citado 17 de

dezembro de 2012]. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_pharm_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 estudos¹.

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 D₂ da dopamina e tem maior afinidade com os receptores D₃ do que com D₂ ou D₄².

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 significante¹.

Nos EUA, a bula do medicamento dicloridrato de pramipexol (Mirapex®), aprovada pela FDA³, 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-americana⁴.

Para avaliar a possível relação do pramipexol com a insuficiência cardíaca, o fabricante patrocinou⁵ 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.