

N.º 028/CA
Data: 03/12/03

Assunto: Recomendações relativas à segurança da Terapêutica Hormonal de Substituição (THS): Avaliação do balanço benefício-risco na utilização da THS como 1ª escolha na prevenção de osteoporose, considerada desfavorável

Para: Profissionais de Saúde

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

Caro(a) colega,

Serve a presente carta para o(a) informar acerca da evolução das recomendações acerca da THS, na sequência de anteriores informações já disponibilizadas pelo INFARMED nos anos de 2002 e 2003^{1,2} sobre este assunto.

Como consequência das crescentes preocupações com o perfil de benefício-risco da THS em utilização de longa duração, um Grupo de Peritos do Comité das Especialidades Farmacêuticas (CPMP) da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) reavaliou o posicionamento desta terapêutica, tendo em conta as conclusões do ensaio Women's Health Initiative (WHI)³ e do estudo Million Women Study⁴. Este trabalho deu origem a um relatório que foi adoptado pelo CPMP e subscrito pelo Grupo dos Dirigentes das Autoridades Competentes de Medicamentos (Directores de Agência) e cujas principais conclusões foram:

- O benefício-risco da THS é favorável no tratamento de sintomas da menopausa. A dose eficaz mínima deverá ser utilizada no menor tempo possível.
- O benefício-risco da THS é desfavorável na indicação de tratamento de 1ª linha na prevenção da osteoporose.
- Em mulheres saudáveis sem sintomas do climatério, o benefício-risco é considerado globalmente desfavorável.

¹ http://www.infarmed.pt/pt/alertas/seguranca/al_12_07_2002.html

² http://www.infarmed.pt/pt/alertas/seguranca/al_14_08_2003.html

³ Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321 – 333.
www.jama.com

⁴ Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419.
www.thelancet.com

Em toda a União Europeia a informação relativa a estes medicamentos irá ser actualizada por forma a reflectir as novas recomendações e os dados em que estas se baseiam.

Fundamentos:

Dados de segurança recentes

O Grupo Europeu de Farmacovigilância e o CPMP têm monitorizado os dados relativos ao benefício-risco da THS, à medida que têm vindo a ser publicados resultados de novos estudos.

Na sequência da interrupção do braço do ensaio WHI com THS de associação (estrogénios mais progestativos), foi incluída no Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos fármacos usados em THS informação importante relativa aos riscos a longo prazo desta terapêutica, após aprovação a nível europeu em Dezembro de 2002. A actualização dos RCM incidiu nos novos dados relativos ao risco de cancro da mama, doença coronária arterial, trombose venosa profunda (TVP) e cancro do ovário.

Em Agosto de 2003, os resultados do estudo "Million Women Study", foram divulgados na Lancet. Este estudo analisou os efeitos de diferentes THS e da tibolona ao nível da incidência de cancro da mama em cerca de um milhão de mulheres pós-menopáusicas no Reino-Unido. Como principais resultados, confirmou-se um ligeiro aumento de risco, já anteriormente descrito, de cancro da mama associado à utilização de estrogénios isoladamente (Risco Relativo = 1,30 versus não uso), tendo-se verificado igualmente que o risco associado ao uso de THS de associação (estrogénio com progestogénio, ambos em regime contínuo e sequencial) é substancialmente maior (Risco Relativo = 2,00 versus não uso). No mesmo estudo, a tibolona também está associada a um maior risco de cancro da mama, mas numa magnitude menor do que a THS (Risco Relativo = 1,45 versus não uso).

Para todos os esquemas de THS, o aumento do risco depende da duração e diminui quando a terapêutica é interrompida, atingindo, decorridos 5 anos, o nível do das mulheres que nunca estiveram expostas a este tratamento. Não há evidência de que o risco de cancro da mama seja diferente consoante a apresentação ou a via de administração dentro dos vários esquemas de THS.

O número de casos adicionais de cancro da mama que ocorreram após 5 ou 10 anos de utilização de THS foram praticamente idênticos no "Million Women Study" e no WHI (ver tabela).

Tabela: Efeito dos estrogénios isolados e da THS de associação na incidência cumulativa de cancro da mama e do endométrio (dados extraídos do *Million Women Study*)

Duração do uso de THS (desde os 50 anos de idade)	Número de casos adicionais por 1000 mulheres com cerca de 65 anos de idade	
	Mama*	Endométrio [§]
Sem THS	32	5
Estrogénio isolado		
≤5 anos	2	4
5-10 anos	5	10
Estrogénio-progestagénio		
≤5 anos	6	0
5-10 anos	19	<2 [#]

Poderá existir uma diferença no risco de cancro de endométrio entre a THS sequencial e contínua.

Última revisão Europeia da relação benefício-risco

O WHI, o Million Women Study e outros ensaios anteriores, forneceram fortes evidências de que o uso de THS com estrogénios isoladamente está associado, de forma dependente da duração do tratamento, a um maior risco de cancro da mama, de cancro do endométrio e possivelmente de cancro do ovário.

Para a THS em associação, o Million Women Study, demonstrou que existe um aumento do risco de cancro da mama que é substancialmente maior do que o associado à THS com estrogénios isolados. Não há evidência de efeito benéfico da THS na doença cardiovascular: de facto, demonstrou-se um aumento do risco do enfarte do miocárdio e de TVP em especial durante o primeiro ano de utilização, bem como um aumento no risco de acidente vascular cerebral isquémico. O risco da maioria destas situações aumenta com a idade e, conseqüentemente, com a duração da terapêutica.

A THS não possui efeito benéfico demonstrado na função cognitiva podendo aumentar o risco de demência em idosos e não evidenciou benefícios a nível da qualidade de vida nas mulheres sem sintomas do climatério.

Os benefícios da THS incluem o alívio dos sintomas associados à menopausa, a prevenção da osteoporose e fracturas a longo prazo e a diminuição do risco de cancro colorrectal. Apesar da sua eficácia ao nível da prevenção da osteoporose, a revisão concluiu que em utilização de longa duração, o balanço entre os riscos e benefícios é desfavorável como terapêutica de primeira linha na prevenção da osteoporose.

Quais os produtos envolvidos?

A conclusão desta revisão aplica-se a todos os medicamentos utilizados na THS com estrogénios isolados ou em associação (estrogénios com progestativos) e que estão autorizados na prevenção da osteoporose.

Aconselhamento aos médicos prescritores:

Tratamento de curta duração dos sintomas do climatério.

As consequências desta revisão não trazem implicações para o uso em mulheres utilizadoras da THS em tratamento de curta duração para os sintomas do climatério, pois considera-se que os benefícios continuam a ser superiores aos riscos potenciais na maioria das mulheres. Contudo, nesta indicação deve usar-se a dose mínima eficaz durante o mais curto espaço de tempo.

A decisão de iniciar a THS deverá ser tomada individualmente para cada mulher, depois de informação adequada. O tratamento deverá ser revisto pelo menos uma vez por ano pelo facto de novos dados poderem implicar alterações nos factores de risco conhecidos.

A THS poderá continuar a ser usada para tratar sintomas do climatério até aos 50 anos de idade em mulheres que apresentaram menopausa precoce.

Prevenção da osteoporose

A THS não deve ser considerada terapêutica de primeira linha para a prevenção a longo prazo da osteoporose em mulheres com aumento de risco de fractura.

A THS mantém-se uma opção para mulheres na pós-menopausa com elevado risco de fractura que sejam intolerantes a outras terapêuticas de prevenção da osteoporose ou para aquelas em que estas terapêuticas são contra-indicadas. Nestes casos a relação benefício-risco individual deverá ser cuidadosamente avaliada.

Mulheres saudáveis na pós-menopausa

Em mulheres saudáveis sem sintomas do climatério, a relação benefício-risco para a THS com diferentes tipos de combinações de estrogénios e progestativos, é considerada globalmente desfavorável.

Esta informação não requer que sejam efectuadas alterações urgentes, mas as mulheres actualmente a utilizar THS na profilaxia a longo prazo, deverão ser

reavaliadas quanto à necessidade de continuação do tratamento na próxima consulta de rotina

Fontes de informação adicional

Uma circular informativa destinada a mulheres em terapia com THS encontra-se em anexo. Informação mais detalhada sobre a segurança da THS encontra-se disponível na homepage do INFARMED em www.infarmed.pt

Para resposta a questões via telefónica, é favor contactar:

Direcção da Gestão do Risco e de Estudos Epidemiológicos, através do telefone: 217987140 ou por correio electrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Encontra-se disponível informação adicional na homepage da EMEA(www.emea.eu.int) e na homepage <http://heads.medagencies.org>

Nota: A medida urgente de segurança irá incluir apenas a informação relativa à restrição na indicação para a osteoporose. A actualização da informação do RCM e FI desenrolar-se-á numa segunda fase deste processo

O Conselho de Administração

