



Ministério da Saúde

boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 7 - NÚMERO 3 - 3º TRIMESTRE 2003



infarmed
Instituto Nacional
da Farmácia
e do Medicamento



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Anotações do Editor

São destacados brevemente neste número: o problema da utilização de paroxetina em crianças e adolescentes, a questão da utilização da toxina botulínica em medicina estética, a interessante associação entre uso prolongado de estatinas e polineuropatia periférica e ainda a associação (esta já menos consistente) entre pergolide e valvulopatia cardíaca. Pelo seu potencialmente enorme impacto no manejo terapêutico de um segmento significativo da população, optou-se por apresentar um resumo do teor da carta enviada pelo Infarmed aos médicos referente aos recentes resultados do Million Women Study sobre terapêutica hormonal de substituição.

Utilização de Paroxetina em Crianças e Adolescentes com Idade Inferior a 18 Anos

A paroxetina é um antidepressivo da classe dos Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina que se encontra aprovado para utilização apenas em adultos, nas seguintes situações: episódios depressivos major, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de pânico e fobia social.

Recentemente, a Agência de Medicamentos do Reino Unido, ao avaliar novos dados provenientes de ensaios clínicos com paroxetina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, na doença depressiva major, constatou que a paroxetina para além de não demonstrar eficácia neste grupo etário, esteve associada a um aumento de efeitos adversos que incluíam episódios de auto-agressão e comportamento potencialmente suicida. Não ocorreu, no entanto, nenhum caso de suicídio nestes doentes.

A reter:

- A paroxetina não deverá ser iniciada em doentes com idade inferior a 18 anos, para o tratamento da doença depressiva major.
- Nos doentes com idade inferior a 18 anos que já se encontrem em tratamento com paroxetina para a doença depressiva major, o médico assistente poderá optar por concluir o tratamento planeado, caso este esteja a ser bem sucedido ou, em caso contrário, por iniciar um processo monitorizado de suspensão gradual.
- Apesar dos novos dados de segurança, não há alteração da relação benefício-risco da paroxetina no adulto.

2003/Jun

Toxina Botulínica : Utilização Fora das Indicações do RCM (Off-Label)

Em Portugal existem 3 medicamentos contendo toxina botulínica - Botox® e Dysport® (toxina botulínica do tipo A) e NeuroBloc® (toxina botulínica do tipo B) - autorizados para alterações espásticas musculares graves, tais como blefarospasmo, espasmo hemifacial e distonias focais associadas, distonia cervical idiopática rotacional (torcicolo espasmódico) e espasticidade focal, associada a paralisia cerebral infantil.

Como é do conhecimento geral, a toxina botulínica é uma neurotoxina muito potente que só deverá ser administrada por médicos com qualificações adequadas e perícia documentada no tratamento e uso do equipamento necessário.

Relativamente à utilização destes medicamentos no tratamento de rugas faciais, o facto de não haver uma autorização concedida pela autoridade nacional para aquela indicação significa que a sua segurança e eficácia não foram avaliadas nem comprovadas, pelo que não se pode garantir uma relação risco-benefício favorável.

A utilização de um medicamento fora do âmbito das indicações terapêuticas descritas nos Resumos das Características do Medicamento aprovados é da inteira responsabilidade do médico prescriptor, o qual entenderá se esse medicamento se adequa a determinada indicação terapêutica, face ao caso particular do seu doente.

Isabel Brito Afonso
2003/Jun

Terapêutica de Longa Duração com Estatinas e Polineuropatia Periférica

Em 2001 foram divulgados os resultados de dois estudos epidemiológicos, de caso-controlo, de Gaist et al^{1,2}, onde se verificava uma associação significativa entre o uso de inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e a ocorrência de polineuropatia. Recentemente, foi solicitada a inclusão do seguinte texto nos RCM de medicamentos contendo estatinas:

Secção 4.8 – Efeitos Indesejáveis

Raros: Polineuropatia periférica, em particular se a utilização for por longos períodos de tempo.

FICHA TÉCNICA | Directora: Dr.ª Regina Carmona Editor: Dr. Rui Pombal Apoio Editorial: Dr.ª Paula Roque Corpo Redactorial: Dr.ª Ana Araújo, Dr.ª Catarina Godinho, Dr.ª Cecília Lima, Dr.ª Cláudia Bicho, Dr.ª Cristina Rocha, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Vaz, Dr.ª Isabel Afonso, Dr.ª Isabel Vieira, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Sílvia Gomes, Dr.ª Sofia Borges, Prof. Doutor Vasco Maria; Conselho Consultivo: Dr. Faria Vaz; Dr.ª Ana M. Corrêa Nunes; Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; Redacção e Administração: INFARMED-Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, Nº 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; Design Gráfico: Gonçalo Tenreiro; Produção Gráfica: PROS - Promoções e Serviços Publicitários.

1. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;56(12):931-3.
2. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1333-7.

Pergolide e Valvulopatia Cardíaca

O pergolide é um agonista dopaminérgico indicado no tratamento da doença de Parkinson. Recentemente foi identificado o desenvolvimento de valvulopatia cardíaca envolvendo uma ou mais válvulas em doentes medicados com pergolide. Trata-se de uma situação muito rara cuja incidência se estima ser inferior a 0,005% dos doentes expostos.¹

Apesar de alguns casos se ter verificado uma melhoria da sintomatologia associada à suspensão do medicamento, não é possível por enquanto estabelecer de modo claro uma relação causal entre pergolide e valvulopatia cardíaca. No entanto, devido quer à natureza das lesões, quer ao facto de serem conhecidos efeitos semelhantes associados aos derivados da ergotamina, o RCM e o FI deste medicamento foram alterados por forma a conter esta informação de segurança

Paula Roque
2003/Jun

1. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, et al. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clinic Proc*, Dec 2002, 77(12):1280-6.

Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) e cancro da mama: resultados do Million Women Study realizado no Reino Unido

Foram recentemente publicado na revista *Lancet* os resultados do Million Women Study¹, realizado no Reino Unido e cujos dados vêm confirmar as conclusões de outros estudos anteriores relativamente ao risco acrescido de cancro da mama associado à terapêutica hormonal de substituição (THS). Esta questão tem vindo a ser atentamente acompanhada pelo Infarmed e pelo Grupo Europeu de Farmacovigilância, tendo sido anteriormente divulgada, em Julho de 2002, uma informação relativa aos riscos da THS a longo prazo², na sequência do término precoce de um dos braços do ensaio do Women's Health Initiative (WHI), em que se reforçavam os dados relativos ao risco acrescido de tromboembolismo venoso e cancro da mama.

O estudo Million Women Study decorreu entre 1996 a 2001 e incluiu mais de um milhão de mulheres menopáusicas, com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos. Este estudo observacional pretendeu examinar os efeitos de formulações específicas de THS (contendo várias associações e contendo apenas estrogénios) e da tibolona (esteróide que associa uma actividade estrogénica, progestativa e androgénica e que tem as mesmas indicações autorizadas que a THS convencional), na incidência do cancro de mama, exprimindo as conclusões da EMEA.

O que é que o estudo Million Women Study demonstrou?

- A THS causa um risco acrescido de cancro da mama dependente da duração terapêutica.
- O risco acrescido de cancro da mama torna-se aparente a partir do 1º e 2º anos após o início do tratamento, independentemente do tipo de THS utilizada.
- O decréscimo do risco inicia-se com o término da THS e após 5 anos atinge os mesmos valores de risco relativamente às mulheres que nunca fizeram THS.
- O risco acrescido de cancro da mama associado à THS de associação (risco relativo – RR = 2.00 quando comparado com as não utilizadoras) é significativamente superior à utilização da terapêutica só com estrogénios (RR = 1.30) e com tibolona (RR = 1.45).
- Não há evidência de diferença no risco de cancro da mama entre formulações específicas dos medicamentos para a THS ou vias de administração, dentro das classes da terapêutica só com estrogénios ou qualquer tipo de THS de associação.
- O número de casos adicionais de cancro da mama estimados que ocorreram após a utilização de THS de associação, num período de 5 e 10 anos, foi praticamente idêntico tanto no Million Women Study como no WHI.

Recomendações:

- Os resultados do Million Women Study não sugerem necessidade de alteração urgente dos tratamentos em curso.
- A decisão de iniciar a THS deverá ser efectuada numa base individual e o tratamento deverá ser reavaliado regularmente (pelo menos uma vez por ano).
- O benefício da THS a curto prazo, no alívio dos sintomas da menopausa, ultrapassa os riscos.
- Na utilização a longo prazo, as mulheres deverão tomar consciência de um risco acrescido de cancro da mama e outros efeitos adversos.
- Na THS de associação, os benefícios do menor risco de doença do endométrio, incluindo cancro, deverão ser ponderados e comparados com a nova informação relativa ao risco acrescido de cancro da mama. O risco de cancro do endométrio associado à tibolona não é conhecido.
- É importante que as mulheres estejam alertas para este tipo de situação e que, a partir dos 50 anos de idade, iniciem/continuem o rastreio através de mamografia.

2003/Ago

1. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*, 2003; 362: 419-427.

2. Nota informativa disponível desde julho 2002 no site do Infarmed, www.infarmed.pt

O Que Significam?!

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

CPMP - Comité (Europeu) de Especialidades Farmacêuticas
(Committee of Proprietary Medicinal Products)

EMEA - Agência Europeia de Avaliação do Medicamento
(European Medicines Evaluation Agency)

FI - Folheto Informativo

RAM - Reacção Adversa Medicamentosa

RCM - Resumo das Características do Medicamento