



PERGUNTAS E RESPOSTAS RELATIVAS À REVISÃO DE AGONISTAS DA DOPAMINA DERIVADOS DA ERGOTAMINA

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão da segurança dos agonistas da dopamina derivados da ergotamina, um grupo de medicamentos utilizado essencialmente no tratamento da doença de Parkinson. A revisão centrou-se no risco de fibrose (formação de tecido fibroso em algumas estruturas do organismo), particularmente fibrose cardíaca (espessamento anormal das válvulas cardíacas), em doentes que tomam estes medicamentos durante um longo período de tempo. A revisão foi efectuada nos termos de um processo de arbitragem em conformidade com o “artigo 31.”¹.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que as autorizações de introdução no mercado relativas a estes medicamentos devem ser mantidas. No entanto, devem ser introduzidas restrições no que respeita ao modo como estes medicamentos são utilizados para reduzir o risco de desenvolvimento de fibrose.

O que são agonistas da dopamina derivados da ergotamina?

Os agonistas da dopamina derivados da ergotamina são um grupo de medicamentos constituído pela bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurida e pergolida. Encontram-se disponíveis no mercado há muitos anos e são utilizados principalmente para tratar a doença de Parkinson, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. São igualmente utilizados para tratar patologias como a hiperprolactinemia (níveis elevados da hormona prolactina no sangue) e o prolactinoma (tumor não canceroso da glândula pituitária, situada na base do cérebro) e na prevenção da lactação (produção de leite materno) e enxaqueca. Todos os cinco medicamentos foram autorizados pelas autoridades reguladoras nos Estados-Membros.

Os agonistas da dopamina actuam estimulando o cérebro e as células nervosas de forma semelhante à dopamina, uma substância mensageira do sistema nervoso. Este grupo de agonistas da dopamina denomina-se “derivados da ergotamina” porque foi produzido, pela primeira vez, a partir de um tipo de fungo denominado cravagem do centeio (*ergot*).

Por que foram revistos os agonistas da dopamina derivados da ergotamina?

A fibrose pode afectar várias estruturas do organismo, tal como o coração, os pulmões ou o abdómen. Quando afecta as válvulas cardíacas, pode provocar problemas a nível do fluxo sanguíneo no coração e, eventualmente, insuficiência cardíaca (incapacidade do coração para bombear sangue suficiente pelo corpo). O desenvolvimento dos sintomas de fibrose é conhecido como um efeito secundário dos agonistas da dopamina derivados da ergotamina há muitos anos, em particular quando os medicamentos são utilizados durante longos períodos de tempo. No entanto, dois estudos que utilizaram a ecocardiografia (ecografias ao coração), publicados em revistas científicas, demonstraram que a fibrose das válvulas cardíacas pode começar a desenvolver-se muito antes de os sintomas começarem a aparecer. Este facto sugere que a fibrose cardíaca poderá ser mais comum do que anteriormente se pensava.

¹ Artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, arbitragem como sendo do interesse comunitário.

Consequentemente, a autoridade reguladora dos medicamentos no Reino Unido solicitou ao CHMP que efectuasse uma revisão do risco de fibrose, nomeadamente fibrose cardíaca, associada à utilização de agonistas da dopamina derivados da ergotamina.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu todas as informações relativas ao risco de fibrose e distúrbios valvulares disponíveis em ensaios clínicos, estudos de observação (estudos que observam os efeitos dos medicamentos à medida que estes são utilizados pelos doentes) e “relatórios espontâneos” de efeitos secundários enviados por doentes ou médicos às empresas que fabricam os medicamentos ou às autoridades de saúde.

Quais foram as conclusões do CHMP?

Com base nas informações disponíveis, o CHMP concluiu que as autorizações de introdução no mercado para os agonistas da dopamina derivados da ergotamina devem ser mantidas, sendo, no entanto, necessário introduzir alterações às informações de prescrição dos medicamentos de modo a reduzir o risco de fibrose. O CHMP concluiu ainda que o risco de fibrose, incluindo fibrose das válvulas cardíacas, não parece ser idêntico em todos os cinco medicamentos da classe.

No caso da cabergolina e da pergolida, o Comité concluiu que o risco de fibrose das válvulas cardíacas está bem estabelecido, que as informações de prescrição de ambos os medicamentos já incluem contra-indicações que referem que os doentes com evidência de problemas ao nível das válvulas cardíacas não os deverão tomar e que os medicamentos só devem ser utilizados para a doença de Parkinson em doentes que já tenham efectuado ou não possam efectuar outros tratamentos. Por conseguinte, o CHMP recomendou que as informações de prescrição destes dois medicamentos sejam actualizadas de modo a incluir:

- Uma advertência para o facto de os doentes deverem ser monitorizados relativamente a sinais de fibrose através da realização de ecocardiografia antes do início do tratamento e regularmente durante o mesmo;
- Uma redução da dose máxima recomendada para 3 mg por dia;
- Inclusão de “fibrose cardíaca” como efeito secundário “muito frequente” (observado em mais de 1 doente em cada 10 que tomem um dos medicamentos).

O CHMP também recomendou que as empresas que fabricam estes dois medicamentos realizem estudos de modo a determinar até que ponto os médicos estão a seguir as informações de prescrição actualizadas e o impacto que estas alterações têm na incidência de fibrose das válvulas cardíacas.

Por outro lado, não há evidência suficiente para determinar se existe um maior risco de fibrose das válvulas cardíacas em doentes a tomar bromocriptina, di-hidroergocriptina ou lisurida. No entanto, uma vez que este risco não pode ser totalmente excluído, o Comité recomendou a inclusão, nas informações de prescrição, de advertências relativas a um possível risco de fibrose em doentes a tomar estes medicamentos em doses elevadas, durante longos períodos de tempo. A dose de bromocriptina também deve ser limitada a 30 mg por dia.

No caso de doentes com problemas valvulares pré-existent, o CHMP recomendou ainda a inclusão de uma contra-indicação nas informações de prescrição dos medicamentos que contêm bromocriptina e di-hidroergocriptina. O Comité não dispunha de informações suficientes que lhe permitissem recomendar uma contra-indicação similar para a lisurida.

O Comité concluiu existir um mecanismo plausível para o modo como estes medicamentos poderão provocar fibrose, através da activação dos “receptores 5-HT_{2B}”, que induz a divisão de células e a formação de tecido fibroso, apesar de poderem estar envolvidos outros mecanismos. De entre os agonistas da dopamina derivados da ergotamina, a cabergolina e a pergolida são os que activam estes receptores de um modo mais acentuado, o que poderá explicar o maior risco de fibrose observado com estes medicamentos.

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os médicos devem prescrever os agonistas da dopamina derivados da ergotamina em conformidade com as informações de prescrição actualizadas.
- Os agonistas da dopamina derivados da ergotamina não devem ser tomados por doentes com história de fibrose cardíaca, pulmonar ou abdominal. A ausência de fibrose cardíaca deve ser verificada antes de o tratamento ser iniciado.
- Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de fibrose no coração e em todo o organismo durante o tratamento, através da realização de testes sanguíneos ou de radiografias torácicas.
- Para reduzir o risco de fibrose cardíaca, deve ser prescrita aos doentes uma dose diária máxima de 3 mg de pergolida ou cabergolina ou de 30 mg de bromocriptina.
- Os doentes ou os prestadores de cuidados que tenham questões ou preocupações devem contactar o seu médico ou farmacêutico.