

Perguntas e respostas relativas à revisão de agentes de contraste contendo gadolínio

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão relativa ao risco de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) em doentes a receberem agentes de contraste contendo gadolínio. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu ser necessária a introdução de uma série de medidas na informação de prescrição referente a estes medicamentos, com o objectivo de minimizar o risco de FSN associado à sua utilização.

A revisão foi efectuada nos termos dos procedimentos de consulta previstos no “artigo 31.”¹ e no “artigo 20.”².

O que são os agentes de contraste contendo gadolínio?

Os agentes de contraste contendo gadolínio são agentes de diagnóstico utilizados em doentes submetidos a um exame por ressonância magnética (RM). Contêm gadolínio, um metal das “terras raras”, que é utilizado como “intensificador de contraste” para ajudar a tornar o interior do corpo mais visível no exame. Os medicamentos são utilizados exclusivamente por especialistas em RM. Os doentes recebem uma injeção do agente de contraste imediatamente antes ou durante o exame.

Os agentes de contraste contendo gadolínio incluem nove substâncias activas diferentes: ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, gadofosveset, ácido gadopentético, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida e ácido gadoxético.

A maioria destes medicamentos está autorizada a nível nacional. Dois deles – OptiMARK (gadoversetamida) e Vasovist (gadofosveset) – receberam uma autorização de introdução no mercado que é válida em toda a União Europeia (UE).

Por que foram revistos os agentes de contraste contendo gadolínio?

Em Janeiro de 2006, foi observada pela primeira vez uma associação entre a utilização de agentes de contraste contendo gadolínio e a FSN, quando foram notificados casos da doença na Dinamarca e na Áustria, em doentes com problemas renais submetidos a RM. A FSN é uma doença rara que causa o espessamento da pele e tecidos conjuntivos em doentes com problemas renais graves. Pode afectar diversos órgãos, como fígado, pulmões e coração.

Em 2007, foram notificados mais casos da doença e o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) do CHMP realizou diversos debates com o objectivo de determinar o modo de redução do risco de FSN.

¹ Artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, procedimento de interesse comunitário.

² Artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Em Dezembro de 2007, o Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) para Diagnósticos do CHMP reuniu-se com o intuito de discutir a abordagem do PhVWP. O SAG esteve de acordo com o PhVWP quanto ao facto de o risco de desenvolvimento de FSN depender do tipo de agente de contraste contendo gadolínio utilizado e aconselhou a divisão destes agentes em três grupos:

- **Risco elevado:** gadoversetamida (OptiMARK), gadodiamida (Omniscan) e ácido gadopentético (Magnevist, Magnegita e Gado-MRT-ratiopharm),
- **Risco médio:** gadofosveset (Vasovist), ácido gadoxético (Primovist) e ácido gadobénico (MultiHance),
- **Risco reduzido:** ácido gadotérico (Dotarem), gadoteridol (ProHance) e gadobutrol (Gadovist).

O SAG também realçou a necessidade de harmonizar a informação de prescrição relativa à utilização destes agentes, sobretudo nos grupos de alto risco, como grávidas e mulheres a amamentar, crianças, idosos e doentes submetidos a transplante do fígado.

Por conseguinte, em Novembro de 2008, a agência reguladora dos medicamentos da Dinamarca solicitou ao CHMP que realizasse uma avaliação do risco de FSN no que respeita aos agentes de contraste contendo gadolínio não autorizados no âmbito do procedimento centralizado e que recomendasse medidas que pudessem ser tomadas para a redução desse risco. Ao mesmo tempo, a Comissão Europeia pediu ao CHMP que efectuasse a mesma avaliação para os agentes autorizados no âmbito do procedimento centralizado.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP avaliou todas as informações disponíveis sobre os riscos de FSN associados à utilização de agentes de contraste contendo gadolínio, sobretudo os utilizados nos doentes com problemas renais e nos doentes a receberem um transplante hepático, em recém-nascidos e lactentes, nos idosos e nas mulheres que estão grávidas ou a amamentar. Isto incluiu informação de estudos pré-clínicos e clínicos, bem como informação fornecida pelas empresas que fazem estes medicamentos.

Quais foram as conclusões do CHMP?

Com base na avaliação dos dados actualmente disponíveis e na discussão científica em sede do Comité, o CHMP concordou com a classificação dos agentes de contraste contendo gadolínio elaborada pelo SAG, com base no risco de causarem FSN, em agentes de risco elevado, médio e reduzido. Contudo, o CHMP reconheceu que, no grupo de risco elevado, o risco de desenvolvimento de FSN parece ser mais alto para a gadoversetamida e a gadodiamida do que para o ácido gadopentético, com base nas propriedades físico-químicas, estudos com animais e no número de casos de FSN comunicados no mundo inteiro. O Comité também concluiu que um factor adicional que pode contribuir para o risco de FSN é o modo como estes medicamentos são utilizados (como a dose, a frequência e a duração da administração).

Para minimizar o risco de FSN, o Comité recomendou uma série de alterações na informação de prescrição destes medicamentos, consoante a classificação de risco dos agentes.

Para os agentes de contraste contendo gadolínio de alto risco, o CHMP recomendou que:

- Não devem ser utilizados em doentes com problemas renais graves, em doentes sujeitos a transplante hepático por volta da altura em que o transplante é realizado e em bebés recém-nascidos com menos de quatro semanas de idade, que se sabe terem rins imaturos,
- A dose deve ser restringida à dose mínima recomendada em doentes com problemas renais moderados e lactentes até um ano de idade e deve decorrer um período mínimo de sete dias entre os exames,
- Como precaução, a amamentação deve ser suspensa durante pelo menos 24 horas depois de a doente receber um agente de risco elevado,
- Antes da administração destes agentes, todos os doentes devem ser sujeitos a análises laboratoriais para determinar se têm problemas renais.

No caso dos agentes de risco médio e reduzido, o CHMP recomendou:

- A adição de advertências à informação de prescrição relativamente à sua utilização em doentes com problemas renais graves e doentes a receberem um transplante hepático,
- A restrição da dose à dose mínima recomendada em doentes com problemas renais graves, em doentes sujeitos a transplante hepático por volta da altura em que o transplante é realizado e recém-nascidos e lactentes até um ano de idade, e um período mínimo de sete dias entre os exames,
- A decisão de continuação ou suspensão da amamentação durante pelo menos 24 horas depois da realização de um exame deve ser tomada pelo médico e pela mãe,
- A despistagem de problemas renais por meio de análises laboratoriais é recomendada para todos os doentes antes de receberem estes agentes.

Além disso, a informação de prescrição de todos os agentes de contraste contendo gadolínio deve incluir:

- Uma advertência de que os idosos podem apresentar um risco específico de FSN porque os rins têm menos capacidade de remover gadolínio do organismo,
- Uma declaração de que não existem provas que fundamentem o início da hemodiálise (uma técnica de depuração sanguínea) para prevenir ou tratar a FSN em doentes que ainda não estão a ser submetidos a hemodiálise,
- Informação sobre os casos de FSN notificados para cada agente.

Por fim, o CHMP recomendou a realização de estudos adicionais sobre a retenção a longo prazo em tecidos humanos (como o osso) do gadolínio libertado pelos agentes de contraste contendo gadolínio.

Será distribuída uma comunicação contendo as mensagens-chave desta revisão aos médicos a nível nacional.

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os agentes de contraste contendo gadolínio continuam a ser agentes de diagnóstico adequados para utilização em doentes submetidos a RM, mas os médicos devem estar cientes do risco associado de FSN, sobretudo nos doentes com problemas renais e outros grupos de risco elevado.
- Estes medicamentos só devem ser utilizados em conformidade com a informação de prescrição actualizada.
- Os médicos devem registar nas notas do doente o tipo e a dose do agente de contraste utilizado.
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico.

A decisão foi emitida pela Comissão Europeia em 1 de Julho de 2010.