

Editorial

As heparinas de baixo peso molecular (*low molecular weight heparins* – LMWH) vieram, desde que nos anos oitenta começou a ser considerada de forma mais consistente a sua aplicação na prática clínica¹, iniciar uma paulatina mas firme revolução na forma como se encara e maneja a profilaxia e mesmo a terapêutica antitrombótica². As LMWH trouxeram aparentemente maior facilidade de administração e monitorização da terapêutica antitrombótica, com um perfil de segurança mais favorável³⁻⁶.

Diferentes formas de obtenção destes derivados heparínicos levam, no entanto, a perfis farmacológicos diversos que tornam as várias LMWH dificilmente comparáveis entre si (“não bioequivalentes”). Consequência para a prática clínica: a evidência emergente de estudos realizados com determinada LMWH não é necessariamente aplicável a uma qualquer outra^{7,8}.

Em termos de farmacovigilância e de prática clínica, tal significa, por exemplo, que o **prescritor deverá usar da maior precaução na extrapolação ou inferência de esquemas posológicos ou da probabilidade relativa de ocorrência de reacções adversas, de um tipo de LMWH para outra**. O artigo de fundo deste Número ajudará seguramente a uma melhor compreensão das razões pelas quais as LMWH são tão iguais e tão diferentes entre si.

De salientar ainda o artigo de última página. Aí se chama a atenção para as **alterações dos RCM de todas as apresentações de terapêutica hormonal de substituição (THS) com estrogénios ± progestagénios, para que passem a reflectir a mais recente evidência que associa a THS a algum aumento do risco de tromboembolismo venoso. Em relação ao possível aumento do risco de cancro da mama (Risco Relativo = ± 1,35 nas mulheres que fazem THS há ≥ 5 anos)⁹ o debate continuará por certo: Esse aumento é real e extrapolável a populações diversas? Sendo-o, será apenas ou sobretudo um efeito da THS per se, ou tratar-se-á de um viés induzido pelo controlo e rastreios mais apertados a que estas mulheres são geralmente submetidas? Será maior o risco com as formulações de combinação em comparação com os estrogénios isolados?⁹⁻¹².**

RP

Vigabatrim: Precauções Especiais

Desde 1997 que está reconhecida a associação do vigabatrim, fármaco antiepiléptico, com alterações dos campos visuais (*vide Boletim de Farmacovigilância, vol.1, N.º 4, 1997*).

Por razões de segurança, foi solicitado o parecer do Comité de Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (CEMP) relativamente ao perfil de segurança do vigabatrim, ao abrigo do artigo 12.º da Directiva 75/319/EEC, que torna esta opinião **vinculativa a todos os Estados Membros** após Decisão da Comissão Europeia. De acordo com a reavaliação do benefício-risco deste fármaco, o CEMP recomendou as seguintes medidas:

- Alteração do RCM (Resumo das Características do Medicamento), incluindo restrição das indicações e alterações dos capítulos de segurança. O vigabatrim está actualmente **aprovado no tratamento em associação com outros medicamentos antiepilépticos em**

doentes com epilepsia parcial resistente, com ou sem generalização secundária, ou seja, nos casos em que todas as outras associações medicamentosas apropriadas demonstraram ser inadequadas ou não foram toleradas, e em monoterapia de espasmos infantis (Síndrome de West);

- Restrição da prescrição – **o tratamento deve ser iniciado por um especialista em epileptologia, neurologia ou neurologia pediátrica;**
 - Necessidade de realização de **exames sistemáticos de rastreio** dos doentes ao instituir o tratamento com vigabatrim e **monitorização dos campos visuais.**
- Jul/2000

CL

NOME COMERCIAL DE VIGABATRIM COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Sabri®.

FICHA TÉCNICA **Director:** Dr. António Faria Vaz (FV) **Editor:** Dr. Rui Pombal (RP) **Corpo Redactorial:** Dr.ª Adriana Gamboa (AG), Dr.ª Anabela Lima (AL), Dr. António Lourenço (AN), Cecília Lima (CL) Dr.ª Cristina Rocha (CR), Prof.ª Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.ª Fátima Canedo (FC), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Prof. Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** 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 da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1700 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal n.º** 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 37.750 exs.

Heparinas de Baixo Peso Molecular Muito Diferentes entre Si

• Heparina versus heparinas de baixo peso molecular

Nos últimos anos, as heparinas de baixo peso molecular (low molecular weight heparins – **LMWH**) apareceram como uma alternativa em relação à **heparina padrão, não fraccionada (UFH)**, e constituem uma escolha de muitos protocolos terapêuticos.

Com um menor peso molecular, dependem, tal como a UFH, para os seus efeitos antitrombóticos (**anti-Xa**) da **activação da antitrombina III**.

Em baixas doses, as **LMWH** têm **maior biodisponibilidade**, uma **relação de dose-resposta mais consistente e semi-vidas mais prolongadas**. Estão igualmente associadas a uma **menor incidência de trombocitopenia iatrogénica** e a um **menor risco de osteoporose e de discrasia sanguínea**.

No entanto, como resultado de **processos de síntese muito diversos**, as LMWH são muito diferentes entre si.

LMWH	Nome comercial*	Laboratório	Método de produção	Peso molecular (dalton)
• Dalteparina	Fragmin™	PharmaciaUpjohn	Despolimerização pelo ácido nítrico	5000-5950
• Enoxaparina	Lovenox™ Vitenox™	Avantis	Benzilação e hidrólise alcalina	4200 (3500-5500)
• Nadroparina	Fraxiparina™ Ultraparina™ Fraxipen™	Sanofi-Synthelabo	Despolimerização pelo ácido nítrico	4500 (4200-4800)
• Tinzaparina	Logiparin™ Innohep™	Novo-Dupont	Digestão por heparinase	5800-6750
• Reviparina	Clivarim™	Knoll	Despolimerização pelo ácido nítrico	3550-4650

Quadro I. Heparinas de baixo peso molecular comercialmente disponíveis.

• Modo de preparação das LMWH

As LMWH são produzidas por **5 processos químicos e farmacológicos diferentes**: despolimerização pelo ácido nítrico ou pelo isoamil-nitrato, digestão por uma heparinase, despolimerização peroxidativa, ou benzilação seguida de hidrólise alcalina.

Como consequência, as LMWH têm pesos moleculares diferentes que determinam – em modelos experimentais *in vitro* e *ex vivo* – variações muito significativas da sua actividade antitrombótica (Quadro II).

- Número de pontos de fixação de ATIII presentes na molécula
- Capacidade de fixação às proteínas
- Conteúdo em glicosaminoglicanos
- Actividade específica antiproteases
 - Anti-IIa (antitrombina)
 - Anti-Xa
 - Anti-Ixa
- Actividade anticoagulante
- Interação com peptídeos e proteínas neutralizantes
- Efeitos na activação plaquetária e fixação directa à trombina

Quadro II. Diferenças potenciais entre as LMWH.

• Propriedades farmacodinâmicas das LMWH

O efeito antitrombótico das LMWH, em muitos aspectos ainda não claramente estabelecido, pode não depender exclusiva e directamente da actividade anti-Xa, mas resultar também da modulação de outros elementos e moléculas envolvidas na coagulação.

Em comparação com a UFH, as LMWH induzem **menor activação plaquetária** e, conseqüentemente, menor fixação às proteínas daí resultantes (p. ex.: PF4, factor de von Willebrand, β -tromboglobulina). A presença de fragmentos com baixa afinidade para a antitrombina, ao interferirem com a afinidade para as plaquetas (e para outras proteínas plasmáticas), pode modular positivamente os seus efeitos anticoagulantes.

A avaliação cuidadosa do perfil antitrombótico das diversas LMWH só é possível quando existirem métodos padronizados que permitam **titular (e comparar) a actividade específica anti-Xa e anti-IIa das diferentes compostos** (assim como das suas diferentes preparações). Os coeficientes de variabilidade da actividade antitrombótica das diversas LMWH foram de 5.7% para a nadroparina, 11.8% para a enoxaparina e 9.3% para a dalteparina.

A maioria das LMWH atingem o pico máximo (C_{max}) de actividade anti-Xa cerca de 4-6 horas após a sua administração subcutânea. O pico de actividade anti-Xa e a AUC da enoxaparina e da dalteparina são significativamente mais elevados, e aparentemente comparáveis, aos da tinzaparina.

No entanto, estes dados são diferentes dos obtidos para a actividade anti-IIa (em que a C_{max} e a AUC da dalteparina quase duplica os valores da enoxaparina e da tinzaparina). Estas diferenças são ainda mais relevantes quando se comparam os parâmetros farmacodinâmicos obtidos com doses terapêuticas, habitualmente mais elevadas.

A actividade anti-Xa é, do ponto de vista farmacodinâmico, o parâmetro mais lógico de avaliação e compara-

ção da actividade antitrombótica das LMWH – donde resulta uma **acentuada variabilidade da actividade anti-trombina** (anti-IIa).

Aparentemente, a correlação existente entre o peso molecular da LMWH e a actividade antitrombina não existe para a actividade anti-Xa.

LMWH	Nome comercial*	Actividade anti-IIa (UI/mg)	Actividade anti-Xa (UI/mg)	Relação anti-Xa/anti-IIa
• Dalteparina	Fragmin™	30	122.5	4
		40	165	4
		60	148	2.74
• Enoxaparina	Lovenox™ Vitenox™	28	100	3.57
• Nadroparina	Fraxiparina™ Ultraparina™ Fraxipen™	30	97	3.23
			88	
• Tinzaparina	Logiparin™ Innohep™	50	75	1.5
			90	1.8
• Reviparina	Clivarim™	40	130	3.25

Quadro III. Constantes biológicas das heparinas de baixo peso molecular.

Além da actividade antitrombina e anti-Xa, as LMWH **interferem com outros elementos igualmente significativos do sistema de coagulação** (Quadro IV). Por exemplo, em concentrações terapêuticas, as LMWH com um peso molecular mais elevado podem reduzir a afinidade da trombina para a trombomodulina e modificar a taxa de activação *in vivo* da proteína C.

- Libertação de TFPI
- Interacção com cofactor II da heparina
- Inibição das acções pró-coagulantes dos leucócitos
- Promoção da fibrinólise
- Ligação às proteínas
- Modulação do endotélio vascular (mediada ou não por receptor)

Quadro IV. Efeitos das LMWH nos mediados pela ATIII

• **Propriedades farmacocinéticas das LMWH**

Uma vez que os glicosaminoglicanos, constituintes das LMWH, estão largamente disseminados nos fluídos biológicos, a avaliação directa dos parâmetros farmacocinéticos e a determinação das suas concentrações no sangue ou nos tecidos torna-se muito difícil e susceptível de erros de avaliação.

Por isso, em vez da determinação directa, alguns autores têm procurado avaliar indirectamente a farmacocinética das LMWH caracterizando a sua farmacodinamia ou, pelo menos, algumas dos seus parâmetros antitrombóticos (aceitando que eles derivam, ou estão dependentes, da sua concentração plasmática).

Contudo, a farmacodinamia do tempo de hemorragia dificulta a comparação entre as diversas LMWH (e o cálculo do respectivo rácio de dose/efeito). **Os valores obtidos com o tempo de hemorragia não têm uma correlação directa com a avaliação da actividade anti-Xa.** Em voluntários saudáveis, doses profiláticas equiparáveis mostram que **as LMWH não são bioequivalentes entre si.**

Salientemos, finalmente, algumas particularidades farmacocinéticas que temos de ter em conta. Como regra geral, a **dose de LMWH deve ser ajustada ao grau de disfunção renal, especialmente quando são usadas doses terapêuticas** (e não doses profiláticas). A **resposta nos idosos é mais marcada** que a obtida em jovens saudáveis. **Os doentes com disfunção hepática são particularmente sensíveis à UHF, mas não são conhecidas recomendações particulares com a LMWH.**

Em conclusão:

As LMWH são, do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico, um grupo estruturalmente heterogéneo com diferenças significativas na resposta biológica, na actividade antitrombótica e, eventualmente, nas suas indicações clínicas.

Estas diferenças podem ser, em alguns casos, ultrapassadas pela utilização de doses ajustadas, em cada caso, à respectiva actividade anti-Xa. No entanto, este princípio não é extensivo às LMWH e às indicações clínicas em que não se disponham de estudos comparativos avaliadores de uma **eventual bioequivalência – frequentemente presuposta e não fundamentada.**

Face ao enunciado, parece claro que **cada LMWH deve ser individualmente encarada** e obrigar a avaliações de risco/benefício específicos. A inexistência de estudos de bioequivalência fundamentados obriga a considerar cada uma das LMWH num contexto farmacológico e clínico específico não extensível às outras LMWH do grupo farmacológico. Set/2000.

MS

Como posso notificar uma reacção adversa?

- ✍ **impresso amarelo** (médicos) **ou azul** (farmacêuticos)
OU
- ☎ telefone: **21 798 71 40**
OU
- ☎ por fax: **21 798 71 55**
OU
- ✍ *on-line* em
<http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html>
OU
- ✍ *e-mail*: **infarmed.cnf@infarmed.pt**

Terapêutica Hormonal de Substituição, Tromboembolismo Venoso e Cancro da Mama

Terapêutica Hormonal de Substituição, Tromboembolismo Venoso e Cancro da Mama

A terapêutica hormonal de substituição (THS) consiste no tratamento dos sinais e sintomas pós-menopáusicos com estrogénios isolados ou na combinação de estrogénios e progestagénios. A utilização da THS está autorizada no alívio de sintomas complexos e específicos resultantes da privação de estrogénios, tais como a instabilidade vasomotora e atrofia do tracto genital, bem como na prevenção da osteoporose. Alguns estudos observacionais evidenciam também o papel da THS na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres que não tenham problemas cardíacos^{1,2}, embora estudos recentes tenham vindo colocar seriamente em questão o benefício da THS a nível cardiovascular³.

A THS está associada a um aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) e a um aumento da probabilidade de diagnóstico de cancro da mama. Recentemente, a reavaliação do perfil de segurança dos fármacos utilizados na THS revelou que:

➤ A THS está associada ao aumento do risco relativo de desenvolvimento de TEV e, conseqüentemente, **trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar**^{4,5}. Este aumento traduz-se num **risco 2 a 3 vezes superior para utilizadoras** relativamente a não utilizadoras, o que, para mulheres saudáveis, se traduz em **um ou dois casos adicionais de TEV em 10.000 doentes/ano em tratamento** com THS^{6,7,8}. Esta ocorrência é **mais provável no primeiro ano** de THS que posteriormente².

➤ Vários estudos apontam para um ligeiro a moderado aumento da probabilidade de ser diagnosticado cancro da mama nas mulheres que fazem THS (**risco relativo de 1,35 nas mulheres a fazerem THS há 5 ou mais anos**)⁹. Este facto poderá estar relacionado com um diagnóstico precoce e/ou com a THS. A probabilidade de ser diagnosticado cancro da mama aumenta com a duração do tratamento (2,3% por cada ano de uso) e **retoma valores basais ao fim de 5 anos após a interrupção** da terapêutica^{2,9,10}. O cancro da mama diagnosticado em mulheres que utilizam a THS **parece ser menos agressivo** em relação aos detectados em não utilizadoras de THS^{9,10,11}. Nas mulheres entre os 50 e 70 anos que não utilizam THS, em cerca de 45 em cada 1000, será diagnosticado cancro de mama^{9,11}. Estima-se que entre as **utilizadoras de THS durante 5 a 15 anos**, dependendo da idade e da duração da terapêutica, **o número de casos adicionais** de cancro da mama diagnosticados será da ordem **de 2 a 12 por cada 1000 mulheres**^{9,11}.

Apesar de tudo, a relação benefício-risco (B-R) para a THS continua favorável. O **Resumo de Características do Medicamento está a ser alterado** a nível dos capítulos de *contra-indicações, advertências e precauções especiais de utilização e efeitos indesejáveis*, de modo a incluir também as seguintes recomendações:

- Doentes com factores de **risco** predisponentes para o TEV (**história pessoal/familiar, obesidade, imobilidade, estados trombofílicos com terapêutica anticoagulante, gravidez**) requerem uma avaliação cuidadosa do B-R na utilização da THS.
- As doentes deverão ser advertidas da necessidade de contactarem imediatamente o seu médico se se aperceberem de algum potencial sintoma tromboembólico (p. ex., edema doloroso da perna, dispneia, dor torácica súbita).
- Como o risco de TEV pode aumentar temporariamente com a **imobilização prolongada**, nos casos em que esta seja necessária, deverá ser considerada a **suspensão temporária da THS nas seis semanas anteriores**.
- Se ocorrer TEV após o início da terapêutica, a medicação deverá ser suspensa.
- Antes de iniciar ou reinstaurar a THS, deverá ser colhida a história clínica completa, conjuntamente com uma observação geral e ginecológica, de modo a excluir patologias que constituam contra-indicação para THS. Durante o tratamento, é recomendado um **check-up periódico com frequência e características adaptadas a cada mulher**. O exame da mama e/ou mamografia deve ser realizado de acordo com a prática clínica corrente para a mulher saudável e de acordo com as necessidades clínicas individuais. Set/2000.

CL

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Varas-Lorenzo C. et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation* 2000 Jun 6; 101 (22): 2572-2578.
- 2 Lobo, AR. Menopause management for the millennium. *Women's Health Clinical management*. Medscape (serial online) 2000; URL: <http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM.v01/public/index.CM.v01>
- 3 Gerhard-Herman M. et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep* 2000 Jul; 2 (4): 288-292.
- 4 Jick H. et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet* 1996 Oct 12; 348: 981-983.
- 5 Sugawara H. et al. Venous and arterial thrombotic events induced by synthetic-steroid hormones or oral contraceptives. *Nippon Rinsho* 1999 Jul; 57 (7): 1657-1664.
- 6 Daly E et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *The Lancet* 1996 Oct 12; 348: 977-980.
- 7 Grodstein F et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996 Oct 12; 348: 983-987.
- 8 Castellsague, J. et al. Recent epidemiological studies of the association between hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Drug Safety* 1998 Feb; 18 (2): 117-123.
- 9 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 Oct 11; 350: 1047-1059.
- 10 Beral, V. et al. Use of hormone replacement therapy and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol. Biostat.* 1999; 4 (3): 191-210; discussion 210-5.
- 11 McPherson, K et al. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ* 2000 Sep 9; 321: 624-628.