

BOLETIM TERAPÊUTICO

— Nº 1/2013 —

TRIMETAZIDINA



COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA ARSLVT | ABRIL 2013

TRIMETAZIDINA

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA | ARSLVT | ABRIL 2013

RECOMENDAÇÕES:

R1— A trimetazidina não tem evidência que suporte a sua utilização, (nem tem indicações aprovadas) no tratamento de situações clínicas como vertigens, tonturas, acufenos, perturbações visuais ou afeções vasculares coreo-retinianas, pelo que, nestes contextos, não se recomenda a prescrição de trimetazidina

R2— A trimetazidina tem uma única indicação aprovada: “terapêutica adicional para o tratamento sintomático de

doentes com angina de peito estável que não estão controlados adequadamente, ou são intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha.” A prescrição nesta indicação deve considerar o seu valor terapêutico acrescentado.

Este Boletim procura responder a uma questão clínica: qual é a evidência para a utilização da trimetazidina em situações do foro da oftalmologia, otorrinolaringologia e cardiologia?

QUESTÃO CLÍNICA: QUAL É A EVIDÊNCIA PARA A UTILIZAÇÃO DE TRIMETAZIDINA?

A trimetazidina é um derivado piperazínico com ação inibidora do metabolismo dos ácidos gordos e secundariamente ação estimulante do metabolismo da glicose, embora sejam desconhecidos mais exatamente os mecanismos anti-iskemicos. Este medicamento tem sido prescrito para situações do foro da oftalmologia, otorrinolaringologia e cardiologia. A síntese da evidência para uma utilização racional da trimetazidina é a seguinte:

1 Áreas da oftalmologia e otorrinolaringologia:

A Uma reavaliação do benefício / risco da trimetazidina em Setembro de 2012 pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos)¹ concluiu pela existência de um perfil benefício / risco negativo em sintomas e diagnósticos como perturbações visuais, afeções vasculares coreo-retinianas, vertigens de origem vascular, tonturas, vertigens, vertigem de Menière e acufenos. A avaliação da EMA considerou que os dados dos ensaios clínicos foram insuficientes para demonstrar vantagem clinicamente relevante comparativamente ao placebo.

B Com base num benefício / risco desfavorável não é pois recomendada a prescrição de trimetazidina em situações como vertigens, tonturas, acufenos, perturbações visuais, ou afeções vasculares coreo-retinianas.

2 Terapêutica da angina estável:

A Após a reavaliação da EMA a trimetazidina ficou apenas com uma indicação aprovada a nível europeu, e que consta do RCM dos medicamentos que têm a trimetazidina como princípio ativo: “terapêutica adicional para o tratamento sintomático de doentes com angina de peito estável que não estão controlados adequadamente, ou são intolerantes às terapêuticas antianginosas de primeira linha.” A prescrição de trimetazidina na indicação aprovada não pode ignorar o posicionamento da trimetazidina no contexto da terapêutica da angina estável. Neste contexto, permanecem dúvidas sobre o valor terapêutico acrescentado da trimetazidina. (ver abaixo)

B A utilização da trimetazidina não é isenta de riscos. Este medicamento pode induzir ou agravar sintomas parkinsonianos (tremor, acinesia,

continuação
→

TRIMETAZIDINA

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA | ARSLVT | ABRIL 2013

QUESTÃO CLÍNICA: QUAL É A EVIDÊNCIA PARA A UTILIZAÇÃO DE TRIMETAZIDINA?

2 Terapêutica da angina estável:

B hipertonia), que devem ser pesquisados, sobretudo em doentes idosos e em doentes com insuficiência renal nos quais ocorre uma maior exposição. Por conseguinte, a trimetazidina é contra-indicada nos doentes com doença de Parkinson, com tremores, com a síndrome das pernas inquietas e outras anomalias motoras e em doente com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min). A posologia de trimetazidina deve ser reduzida em doentes com idosos e insuficiência renal aguda.

Valor terapêutico acrescentado na angina de peito estável

Na sua reavaliação a EMA considerou 3 estudos de suporte à indicação aprovada: estudo TRIMPLOL II (2001), estudo Sellier (2003), estudo VASCO (2011). Nestes estudos os comparadores foram metoprolol 50 mg/b.i.d. e atenolol 50 mg/dia. O estudo TRIMPOLL II envolveu 426 doentes e o estudo Sellier 223 doentes. A variável primária foi em ambos os estudos o tempo para a depressão 1 mm do ST, e foi favorável para a trimetazidina (diferença de cerca 34 segundos nos dois estudos). Estes dois estudos foram incluídos na revisão Cochrane de 2005.

A revisão Cochrane abrangeu um total de 23 estudos (em monoterapia e associação) e 1378 doentes, e teve como variáveis a frequência da angina (12 estudos, 692 doentes), utilização de nitroglicerina (10 estudos, 667 doentes) e tempo para a depressão 1 mm do ST (6 estudos, 581 doentes). A revisão Cochrane encontrou um efeito da trimetazidina objetivado numa redução do número de ataques semanais de angina em -1.44 (95% CI -2.10 to -0.79; $P < 0.0001$), redução do número de tomas semanais de comprimidos de nitroglicerina em -1.47 (95% CI -2.20 to -0.73; $P < 0.0001$), e redução do tempo para a depressão 1 mm do ST em 0.32 (95% CI 0.15 to 0.48; $P = 0.0002$). Estes efeitos foram considerados modestos, e, na opinião dos autores, insuficientes para fundamentar recomendações para a utilização de trimetazidina na terapêutica da angina estável, quer em monoterapia, quer em associação. A revisão Cochrane não incluiu o estudo VASCO.

Uma meta-análise publicada em 2011, envolvendo o laboratório que desenvolveu a trimetazidina, e realizada com uma metodologia que implicou comparações diretas e indiretas, sugere um efeito terapêutico positivo da trimetazidina na angina estável com um aumento médio de, 46 segundos na duração do exercício, de 55 segundos para o tempo para a depressão 1 mm do ST, de 54 segundos no tempo para o aparecimento da angina. Esta revisão (que incluiu o estudo VASCO, mas aparentemente sem separação do efeito por dose), apresentou heterogeneidade estatisticamente significativa na tolerância ao esforço ($I^2 > 70\%$), o que, questiona a sua validade.

O estudo VASCO apresentou melhor metodologia no delineamento do ensaio, incluindo critérios de inclusão melhor definidos, e foi elaborado já de acordo com as orientações da EMA de 2006, as quais preconizam a duração total do exercício como variável primária. O estudo VASCO incluiu 1962 doentes (população em intenção de tratar) e teve 3 braços — trimetazidina 70 mg/dia (654 doentes); trimetazidina 140 mg/dia (655 doentes); placebo (653 doentes) —, em adição a terapêutica bloqueante adrenérgica beta (atenolol, 50 mg/dia).

continuação
→

TRIMETAZIDINA

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA | ARSLVT | ABRIL 2013

Valor terapêutico acrescentado na angina de peito estável

A trimetazidina na dosagem autorizada de 70 mg/dia (35 mg bid) não teve vantagem sobre o placebo, em qualquer das três variáveis avaliadas — (duração total do exercício (variável primária), tempo para a depressão 1 mm do ST, tempo para o início da angina como se pode verificar na tabela seguinte

Tabela. Alteração na duração total do exercício, tempo para a depressão 1 mm do ST, tempo para o início da angina (valores em segundos)

	Trimetazidina 70 mg/dia	Placebo	Valor p
N	654 doentes	653 doentes	
Duração total do exercício (média ± DP)	17.2±65.2	15.9±67.6	0.37
Tempo para a depressão 1 mm do ST (média ± DP)	25.2±81.3	22.3±81.8	0.19
Tempo para o início da angina (média ± DP)	37.9±79.4	34.0±80.8	0.2

Na dose de 140 mg (a posologia diária recomendada é 60 mg/dia, ou 75 mg/dia para comprimidos de libertação prolongada), a trimetazidina também não foi superior ao placebo na duração total do exercício e no tempo para a depressão 1 mm do ST, e apenas teve ligeira superioridade (12,9 segundos de diferença) no tempo para o início da angina (de significado clínico incerto). Análises pos-hoc em subgrupos de doentes sintomáticos sugeriram vantagem da dose de 140 mg sobre o placebo.

Em síntese, no estudo VASCO, o principal estudo na angina estável, na dose máxima autorizada de 70 mg/dia, a trimetazidina não demonstrou qualquer vantagem sobre o placebo. Este estudo não confirmou a existência de um efeito terapêutico da trimetazidina na angina estável. São escassos os dados sobre o efeito da trimetazidina na mortalidade, variáveis cardiovasculares ou qualidade de vida. Diversas orientações têm considerado negligenciável e irrelevante a trimetazidina na terapêutica farmacológica da angina estável (a Haute Autorité de Santé emitiu parecer negativo para a comparticipação em França, a

Sociedade Europeia de Cardiologia não a coloca no seu algoritmo, o National Institute for Health and Clinical Excellence e o Scottish Intercollegiate Guidelines Network não a referem, e nos EUA o medicamento não está aprovado).

Em conclusão, verifica-se existir reduzida evidência que fundamente os benefícios da utilização de trimetazidina no contexto da terapêutica da angina estável. As manifestações neurológicas (sintomas parkinsonianos e outras alterações motoras), e alterações hematológicas (trombocitopenia) associadas à trimetazidina, particularmente em idosos, podem representar uma fonte de morbilidade que deve ser considerada na prescrição deste medicamento. Existem diversas alternativas terapêuticas à trimetazidina.

TRIMETAZIDINA

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA | ARSLVT | ABRIL 2013

Referências bibliográficas

Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products EMA/CHMP/584736/2012. 3 September 2012
Reversible parkinsonism linked to trimetazidina. Prescrire Int 2006; 15 (84); 136

New French Pharmacovigilance data. Prescrire Int 2010; 19 (106); 74

Trimetazidina. Resumo das características do medicamento, 2012

Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl001

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of of stable angina. 2007

National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of stable angina. December 2012

Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro J. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris. A Network Meta-Analysis. Cardiology 2011; 120:59-72

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al, 2012 ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126:e354-e471

VASTAREL et ses génériques (trimétazidine), vasodilatateur - Synthèse d'avis. Avis défavorable au maintien du remboursement, compte tenu d'une quantité d'effet mal établie et d'effets indésirables graves. Haute Autorité de Santé. L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 septembre 2011 (consulta a 23 Março 2013 at http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/vastarel_-_ct-10934.pdf)

1 A avaliação da EMA surge na sequência de um pedido das autoridades sanitárias francesas requerem a avaliação da trimetazidina ao abrigo do artigo 31.