

Segurança de Medicamentos

Pioglitazona e risco de câncer de bexiga

Novas evidências, provenientes de estudo caso-controle, sugerem associação entre pioglitazona e aumento do risco de câncer de bexiga em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2¹.

Pioglitazona é antidiabético oral, da classe das tiazolidinedionas. É comercializada no Brasil sob o nome de marca Actos® (Abbott) e empregada no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

De acordo com resultados obtidos em um estudo de caso-controle aninhado¹, a pioglitazona duplicou o risco de câncer de bexiga em pacientes tratados por 2 anos ou mais¹.

Em agosto de 2011, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos EUA², já alertava sobre este risco, e requereu alteração da bula de pioglitazona. Na nova bula, foi recomendada cautela quanto ao início do tratamento em pacientes com câncer de bexiga ativo ou com história de câncer de bexiga. A *European Medicines Agency* (EMA), agência regulatória europeia, publicou alertas similares³.

Em 12 de setembro de 2011, a Abbott dirigiu carta aos profissionais da saúde brasileiros, na qual informava sobre atualização de informações no item *precauções e advertências*, na bula de Actos®. Essa atualização fez referência aos resultados preliminares dos estudos epidemiológicos sobre a incidência de câncer de bexiga em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, tratados com este medicamento. Segundo a mesma carta, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) havia sido oficialmente notificada sobre a inclusão dos alertas, no dia 29 de agosto de 2011^{4,5}.

Na bula brasileira⁶ do medicamento Actos® consta, no item *precauções e advertências*: “Resultados interinos de estudo de coorte observacional (5 anos) sugerem que a ad-

ministração de ACTOS® por um período superior a 12 meses elevou o risco relativo de desenvolvimento de câncer de bexiga em qualquer ano, em 40%, resultando em um aumento absoluto de 3 casos em 10.000 (de aproximadamente 7 em 10.000 sem ACTOS® a aproximadamente 10 em 10.000 com ACTOS®). Os dados são insuficientes para determinar se pioglitazona pode ser considerada um promotor de tumores, no caso, de bexiga. Consequentemente, ACTOS® não deve ser usado em pacientes com câncer de bexiga ativo e os benefícios do controle glicêmico *versus* riscos não conhecidos da recorrência de câncer com uso de ACTOS® devem ser considerados em pacientes com histórico de câncer de bexiga.”

No site do fabricante Abbott⁷ consta a informação:

“Câncer de bexiga: pode haver um aumento na chance de desenvolver câncer de bexiga ao usar ACTOS®. Você não deve usar ACTOS® se estiver em tratamento para câncer de bexiga. Informe seu médico imediatamente se você apresentar qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas de câncer de bexiga: sangue ou coloração vermelha na urina; aumento na necessidade de urinar; dor ao urinar.” Além disso, no site da Abbott consta ainda a informação: “Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: Em estudos realizados com roedores, não foram observados tumores induzidos pelo fármaco em nenhum órgão, exceto na bexiga”.

Um estudo de caso-controle utilizou-se de dados do *General Practice Research Database*⁸, no Reino Unido. O referido estudo identificou 115.727 pessoas com *diabetes mellitus* tipo 2 recém tratadas com hipoglicemiantes orais, no período entre 1º de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2009. Cada caso incidente de câncer, durante o seguimento, foi

comparado a até 20 pacientes controles, de acordo com o ano de nascimento, ano de entrada na coorte, gênero, e duração do seguimento. O desfecho primário do estudo foi o risco da incidência de câncer de bexiga associado com exposição à pioglitazona. Os investigadores também estudaram as medidas de duração da terapia e dose cumulativa. A duração média do seguimento foi de 4,6 anos. Durante o seguimento, 470 pacientes receberam diagnóstico de câncer de bexiga (89,4 por 100.000 pessoas/ano; IC 95%: 81,4-97,7). Desses, 376 foram diagnosticados após um ano de seguimento.

Exposição à pioglitazona foi associada a aumento no risco de câncer de bexiga (RR: 1,83; IC 95%: 1,10-3,05). O risco de câncer de bexiga aumentou com a dose e a duração do uso, sendo maior em pacientes tratados com pioglitazona por mais de 24 meses (RR: 1,99; IC 95%: 1,14-3,45; $p=0,05$) e naqueles cuja dose cumulativa excedia a 2,8 g (RR: 2,54; IC 95%: 1,05-6,14; $p=0,03$). Os achados permaneceram consistentes em diversas análises de sensibilidade. Os riscos absolutos para câncer de bexiga associado à pioglitazona foram baixos (até 137 casos extras por 100.000 pessoas/ano; IC 95%: 4-271)⁸. Por outro lado, o uso de rosiglitazona (retirada do mercado internacional, em 2010, em razão de risco cardíaco) não foi associado a aumento do risco de câncer de bexiga.

Os autores concluíram que os dados desse estudo forneciam evidências de que a pioglitazona está associada a um aumento do risco de câncer de bexiga, o que não foi observado com o uso de rosiglitazona. Além disso, concluíram que o risco se torna significativo após uso por pelo menos 24 meses, com doses cumulativas acima de 2,8 g.

As limitações⁸ desse estudo incluem a falta de informação sobre os fatores de risco exatos para o câncer de bexiga e a incapacidade de determinar se as prescrições foram realmente completadas e se os pacientes aderiram totalmente ao tratamento prescrito. Além disso, o banco de dados não incluiu prescrições realizadas por especialistas durante hospitalização; apenas as prescrições realizadas por clínicos gerais foram incluídas no banco de dados.

As indicações de uso de pioglitazona in-

cluem pacientes com diabetes que não podem utilizar metformina ou sulfonilureia, ou que não respondem adequadamente a outros hipoglicemiantes orais; no entanto, os pacientes tratados com rosiglitazona representavam a mesma subpopulação.

Mundialmente, a exposição à pioglitazona é estimada em mais de 20 milhões de pacientes/ano. Considerando-se que os benefícios da pioglitazona na redução dos eventos cardiovasculares é questionável, os prescritores, que são em última análise os responsáveis pelas escolhas terapêuticas, podem questionar-se, de forma legítima, se o risco-benefício da pioglitazona é ainda aceitável para os pacientes com diabetes⁸.

Referências

1. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012;344(may30 3):e3645-e3645. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3645>
2. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Updated drug labels for pioglitazone-containing medicines [Internet]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm266555.htm>, acesso 17.05.2013
3. European Medicines Agency. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment [Internet]. 2011 Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116936.pdf, acesso em 15.05.2013
4. Abbott. Carta ao profissional de saúde sobre comunicado de Actos (pioglitazona) postado no site do FDA [Internet]. 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/23c1bb8047458c33958ad53fbc4c6735/carta_pioglitazona.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0
5. Abbott. Atualização bula Actos [Internet]. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4fc1d200486ceb7f98fc992bd5b3ccf0/Abbott.pdf?MOD=AJPERES>
6. Abbott. Actos, cloridrato de pioglitazona [Internet]. Anvisa; 2013. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2738542013&pldAnexo=1564077
7. Abbott. Bula Actos [Internet]. 2013. Disponível em: https://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1363026456actos_com_1.0553.0238_vp4.pdf?PHPSESSID=oab7v77p6v1omgtigh7kfotvg7
8. Pioglitazone Once Again Linked to Bladder Cancer Risk [Internet]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/764883>, acesso em 12.05.2013