



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 de maio de 2015  
EMA/325007/2015

## Conselhos atualizados relativos à utilização de ibuprofeno de dose alta

Revisão confirma risco cardiovascular pequeno com doses diárias iguais ou superiores a 2400 mg

O CMDh<sup>1</sup> aprovou por consenso conselhos atualizados sobre a utilização de ibuprofeno de dose alta. Esta decisão segue-se a uma revisão realizada pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) da EMA, que confirmou um pequeno aumento do risco de problemas cardiovasculares, tais como ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais, em doentes que tomam doses altas de ibuprofeno (iguais ou superiores a 2400 mg por dia). A revisão esclarece que o risco com o ibuprofeno de dose alta é semelhante ao risco observado com alguns outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo os inibidores da COX-2 e o diclofenac.

Não se observa um aumento do risco cardiovascular com o ibuprofeno em doses até 1200 mg por dia, que é a dose mais alta geralmente utilizada nas preparações de venda livre tomadas por via oral na União Europeia (UE).

Para minimizar o risco cardiovascular, devem ser evitadas doses altas de ibuprofeno (2400 mg por dia ou superiores) em doentes com doenças cardíacas ou circulatórias graves subjacentes, como insuficiência cardíaca, doença cardíaca e problemas circulatórios, ou naqueles que já sofreram um ataque cardíaco ou um AVC.

Além disso, os médicos devem avaliar cuidadosamente os fatores de risco do doente em termos de doenças cardíacas ou circulatórias antes do início do tratamento a longo prazo com o ibuprofeno, sobretudo se forem necessárias doses altas. Os fatores de risco incluem tabagismo, tensão arterial alta, diabetes e níveis altos de colesterol no sangue.

A revisão também analisou dados relativos à interação entre o ibuprofeno e a aspirina de dose baixa, quando esta é tomada para reduzir o risco de ataques cardíacos e AVC. Estudos laboratoriais demonstraram que o ibuprofeno reduz os efeitos da aspirina na diminuição da viscosidade do sangue. No entanto, permanece a incerteza se a utilização a longo prazo do ibuprofeno na prática clínica reduz os benefícios da aspirina de dose baixa na prevenção de ataques cardíacos e AVC. A utilização ocasional do ibuprofeno não deve afetar os benefícios da aspirina de dose baixa.

---

<sup>1</sup> O CMDh é um órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia (UE), a Islândia, o Liechtenstein e a Noruega.



Os conselhos atualizados sobre o risco cardiovascular do ibuprofeno de dose alta serão incluídos nos folhetos informativos dos medicamentos com ibuprofeno, juntamente com informações sobre a interação entre o ibuprofeno e a aspirina.

As recomendações para o ibuprofeno também se aplicam ao dexibuprofeno, um medicamento semelhante ao ibuprofeno. Uma dose alta de dexibuprofeno é uma dose igual ou superior a 1200 mg por dia.

Tendo o CMDh adotado, por consenso, os conselhos do PRAC, serão implementadas alterações nos folhetos informativos dos medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno pelos Estados-Membros nos quais os medicamentos estão autorizados, segundo um calendário acordado.

### **Informações destinadas aos doentes**

- Uma revisão à escala da UE do ibuprofeno confirmou que existe um pequeno risco de ataques cardíacos e AVC em doentes que tomam doses altas do medicamento (iguais ou superiores a 2400 mg por dia). Não se observou qualquer risco com o ibuprofeno em doses até 1200 mg por dia, ou seja, a dose mais alta geralmente tomada pela maioria dos doentes.
- O risco com o ibuprofeno de dose alta é semelhante ao risco observado com alguns outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo os inibidores da COX-2 e o diclofenac. No caso do diclofenac, o risco foi estimado em cerca de 3 casos extras de ataque cardíaco por cada 1000 doentes a tomar o diclofenac durante um ano.
- A utilização do ibuprofeno de dose alta deixou de ser recomendada se sofre de doenças cardíacas ou circulatórias, tais como insuficiência cardíaca, doença cardíaca e problemas circulatórios, ou se já sofreu previamente um ataque cardíaco ou um AVC.
- O seu médico irá avaliá-lo cuidadosamente antes de iniciar o tratamento com doses altas de ibuprofeno para verificar se apresenta fatores de risco, tais como tensão arterial alta, nívei alto de colesterol no sangue, diabetes ou se fuma.
- A utilização prolongada do ibuprofeno pode reduzir o efeito da aspirina de dose baixa, quando esta última é tomada para reduzir o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais. Por conseguinte, deve sempre consultar o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar ibuprofeno com aspirina.
- As recomendações para o ibuprofeno também se aplicam ao dexibuprofeno, um medicamento semelhante ao ibuprofeno. Uma dose alta de dexibuprofeno é uma dose igual ou superior a 1200 mg por dia.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Informação para os profissionais de saúde**

- Os dados das meta-análises e dos estudos epidemiológicos indicam que existe um aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares (tal como enfarte do miocárdio ou AVC), associado à utilização do ibuprofeno de dose alta (igual ou superior a 2400 mg por dia).<sup>1-4</sup>
- O risco com o ibuprofeno de dose alta é semelhante ao risco observado com alguns outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo os inibidores da COX-2 e o diclofenac. No caso do diclofenac, estimou-se que o risco fosse de cerca de três acontecimentos vasculares maiores adicionais por ano, por cada 1000 participantes.

- Devem ser evitadas doses altas de ibuprofeno em doentes com doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva (classe NYHA II-III), doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e doença cerebrovascular).
- Os doentes com fatores de risco para acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo) só devem ser tratados com doses altas de ibuprofeno após uma análise cuidadosa.
- É incerto o efeito da duração do tratamento com o ibuprofeno no risco cardiovascular.
- Embora não existam disponíveis dados específicos sobre o risco cardiovascular com o dexibuprofeno, prevê-se um risco cardiovascular semelhante ao da dose alta de ibuprofeno quando o dexibuprofeno é utilizado em doses equipotentes (iguais ou superiores a 1200 mg por dia).
- Dados experimentais sugerem que a utilização a longo prazo do ibuprofeno/dexibuprofeno pode reduzir o efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico em doses baixas (tipicamente 75 mg por dia). Tal deve-se ao facto de o ibuprofeno poder inibir competitivamente o efeito do ácido acetilsalicílico de dose baixa na agregação plaquetária quando utilizados de forma concomitantemente. Nenhum efeito clinicamente relevante é considerado provável com a utilização ocasional do ibuprofeno.

## Referências

A revisão analisou os dados obtidos em diversos estudos, incluindo:

1. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
2. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 89: 855-66.
3. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1955-63.
4. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PLoS one* 2013; 8: e54309.

---

## Informações adicionais acerca do medicamento

O ibuprofeno é um medicamento analgésico e anti-inflamatório que pertence à classe de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). O seu mecanismo de ação consiste em bloquear uma enzima denominada ciclo-oxigenase, que produz prostaglandinas, substâncias envolvidas na inflamação e na dor.

A dose habitual para adultos e crianças com mais de 12 anos de idade é de 200 a 400 mg, 3 ou 4 vezes por dia, conforme necessário.

O ibuprofeno está presente em medicamentos como uma mistura de duas moléculas que são enantiómeros (imagens espelhadas um do outro). O dexibuprofeno, o enantiómero ativo, está por

vezes disponível por si só e, como tal, foi incluído nesta revisão. Uma dose de 2400 mg por dia de ibuprofeno é equivalente a 1200 mg por dia de dexibuprofeno.

Atualmente, o ibuprofeno e o dexibuprofeno estão disponíveis na União Europeia (UE) sob a forma de diferentes formulações. A revisão abrangeu formulações para uso sistémico (destinam-se a atuar no organismo inteiro, tal como o uso por via oral ou por via injetável); não abrangeu formulações como géis ou soluções para pulverização, aplicadas na pele da área afetada. Os medicamentos contendo ibuprofeno e dexibuprofeno foram autorizados na UE por meio de procedimentos de autorização nacional e estão disponíveis há muitos anos, com uma grande variedade de nomes comerciais. Estão disponíveis como medicamentos sujeitos a receita médica ou de venda livre.

### **Mais sobre a segurança dos AINE**

A segurança dos AINE, incluindo o ibuprofeno, tem sido revista regularmente pelas autoridades da UE ao longo dos últimos anos. As revisões realizadas em [2005](#), [2006](#) e [2012](#) confirmaram que, enquanto classe, os AINE estão associados a um ligeiro aumento do risco de acontecimentos tromboembólicos arteriais (coágulos de sangue nas artérias), sobretudo nos doentes com doenças cardíacas ou circulatórias subjacentes ou com determinados fatores de risco cardiovasculares, e especialmente se utilizados em doses altas.

Já existe um aviso referente a esta classe de medicamentos que adverte relativamente ao risco referido e a informação do medicamento de todos os AINE, incluindo o ibuprofeno, recomenda a sua utilização com a dose mínima eficaz e durante o período de tempo mínimo que seja necessário para o controlo dos sintomas.

Esta revisão mais recente teve em conta evidências acumuladas que esclarecem o risco cardiovascular relacionado com o ibuprofeno tomado em doses altas e a interação entre o ibuprofeno em qualquer dose e a aspirina.

### **Informações adicionais acerca do procedimento**

A revisão do ibuprofeno foi iniciada em 9 de junho de 2014, a pedido da agência de medicamentos do Reino Unido (MHRA), nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Surgiu na sequência de preocupações relativas à possibilidade de doses altas de ibuprofeno apresentarem um risco cardiovascular semelhante à dos inibidores da COX-2 e do diclofenac.

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o Comité responsável pela avaliação das questões de segurança para os medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. Na medida em que os medicamentos com ibuprofeno estão todos autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram remetidas para o Grupo de Coordenação para Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição final. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Liechtenstein e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados por meio dos procedimentos nacionais em toda a UE.

Em 20 de maio de 2015, o CMDh adotou uma posição por consenso, pelo que os conselhos recomendados pelo PRAC serão implementados pelos Estados-Membros nos quais os medicamentos estão autorizados, segundo um calendário acordado.

## **Contactar a nossa assessora de imprensa**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)