



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 de setembro de 2013
EMA/592685/2013

Novas recomendações de segurança relativas ao diclofenac

Novas medidas destinadas a minimizar os riscos cardiovasculares

Em 28 de junho de 2013, o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh) aprovou por maioria novas recomendações de segurança relativas aos medicamentos contendo diclofenac administrados sob a forma de cápsulas, comprimidos, supositórios ou injeções e destinados a exercer um efeito na totalidade do organismo (o chamado efeito sistémico). As novas recomendações destinam-se a minimizar os riscos de efeitos destes medicamentos a nível do coração e da circulação sanguínea.

As referidas recomendações foram elaboradas na sequência de uma revisão realizada pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos, no âmbito da qual se constatou que os efeitos do diclofenac sistémico no coração e na circulação sanguínea são semelhantes aos dos inibidores seletivos da COX-2, que correspondem a outro grupo de analgésicos. Isto aplica-se sobretudo quando o diclofenac é utilizado numa dose alta em tratamentos de longa duração. Por conseguinte, o PRAC recomendou que sejam aplicadas ao diclofenac as mesmas precauções já implementadas para minimizar os riscos de coágulos sanguíneos nas artérias que resultam da administração de inibidores seletivos da COX-2.

O CMDh concordou com a conclusão do PRAC de que, apesar de os benefícios do diclofenac sistémico continuarem a ser superiores aos riscos, esses riscos são semelhantes aos observados com os inibidores da COX-2, e aprovou a recomendação relativa à aplicação de precauções semelhantes.

Em 25 de setembro de 2013, a posição do CMDh foi enviada para a Comissão Europeia, que a confirmou e adotou uma decisão final juridicamente vinculativa em toda a UE.

O diclofenac é um medicamento amplamente utilizado para o alívio da dor e da inflamação, sobretudo em patologias dolorosas, como a artrite. Pertence a um grupo de medicamentos designado “anti-inflamatórios não esteroides” (AINE). A segurança dos AINE tem sido monitorizada de perto pelas autoridades reguladoras na UE. As revisões destes medicamentos 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 que, em alguns casos, resultou em ataques cardíacos ou AVC, sobretudo quando estes medicamentos são utilizados numa dose alta e por longos períodos de tempo.



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 recomenda a sua utilização com a dose mínima eficaz e durante o período de tempo mínimo que seja necessário para o controlo dos sintomas. Na medida em que se sabe que este risco é ligeiramente mais elevado com o subgrupo de AINE conhecido como inibidores seletivos da COX-2, a respetiva informação do medicamento recomenda medidas adicionais para a minimização dos riscos.

A revisão do diclofenac pelo PRAC teve início em outubro de 2012, a pedido da agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido, a MHRA, na sequência dos resultados obtidos no âmbito da revisão dos AINE que teve lugar em 2012. Nesta revisão sobre os AINE, foi detetado um ligeiro aumento do risco de efeitos secundários cardiovasculares com o diclofenac, em comparação com outros AINE – um aumento semelhante ao observado com os inibidores da COX-2. O risco cardiovascular com qualquer AINE depende dos fatores de risco subjacentes de cada pessoa, como hipertensão arterial e níveis de colesterol altos e também de qualquer patologia cardíaca ou circulatória subjacente. Cerca de 8 pessoas em cada 1000 com risco moderado de doença cardíaca apresentam uma probabilidade de sofrerem um ataque cardíaco no prazo de um ano. Prevê-se que o número global de ataques cardíacos em pessoas com risco moderado aumente em cerca de 3 casos por ano por cada 1000 pessoas tratadas com o diclofenac (para 11 por cada 1000 pessoas por ano).

Informações destinadas aos doentes

- Globalmente, os benefícios deste medicamento são superiores aos seus riscos, mas existe um risco reduzido de ataque cardíaco ou AVC nos doentes que tomam diclofenac sistémico de forma regular, sobretudo com doses elevadas (150 mg por dia) e por longos períodos de tempo. Se 1000 doentes com risco moderado tomarem diclofenac durante um ano, ocorrerão cerca de 3 casos adicionais de ataque cardíaco entre eles, em comparação com os que não tomam o diclofenac.
- O risco com o diclofenac é maior quando o doente já se encontra numa situação de risco mais elevado. Por conseguinte, a utilização do diclofenac deixou de ser recomendada quando o doente já teve um ataque cardíaco ou AVC, quando sofre de insuficiência cardíaca ou bloqueios nos vasos sanguíneos que irrigam o coração ou o cérebro, quando já foi submetido a uma operação para eliminar ou contornar esses bloqueios e quando tem problemas circulatórios que restringem a irrigação sanguínea dos membros.
- Se apresentar outros fatores de risco, como hipertensão arterial, níveis altos de colesterol no sangue, diabetes ou hábitos tabágicos, o seu médico terá de avaliá-lo para determinar se deve utilizar o diclofenac e qual a melhor forma de fazê-lo.
- Se estiver a receber um tratamento de longa duração com o diclofenac, esse tratamento terá de ser revisto para garantir que continua a ser adequado para si. Fale com o médico que lhe prescreve o medicamento na próxima consulta marcada.
- Não deve interromper o tratamento sem falar previamente com o seu médico.
- Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

- Os dados epidemiológicos e de ensaios clínicos apontam de forma consistente para um aumento do risco de acontecimentos tromboticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) associado ao uso de diclofenac, em especial com doses elevadas (150 mg/dia) e no tratamento de longo prazo.

- O uso de diclofenac é contraindicado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA: classe II-IV), doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular.
- Os doentes com fatores de risco significativos relativos a acontecimentos cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* ou hábitos tabágicos) só devem ser tratados com diclofenac após uma avaliação cuidadosa.
- Considerando que os riscos cardiovasculares do diclofenac podem aumentar com a dose e a duração da exposição, deve ser utilizada a menor dose diária eficaz, durante o menor tempo possível. A necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapia devem ser reavaliadas periodicamente.
- Tendo em conta o que foi acima referido, todos os doentes que recebem terapêutica regular com diclofenac devem ser avaliados na próxima consulta marcada.

Informações adicionais sobre a revisão de segurança em toda a UE:

- A eficácia do diclofenac está bem estabelecida. Contudo, os dados de revisões prévias realizadas em 2005, 2006 e 2012 sugeriram um aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos arteriais, por vezes maior do que com outros AINE habitualmente prescritos e, em alguns casos, igual ou superior ao observado com determinados inibidores da COX-2. As limitações a nível dos dados dificultaram inicialmente a quantificação do risco mas, no momento da realização da revisão de 2012, já era possível reconhecer um quadro coerente. Por conseguinte, a mais recente revisão do PRAC foi iniciada especificamente para avaliar a relação risco-benefício do diclofenac sistémico.
- O PRAC reveriu novamente os dados disponíveis, incluindo vários novos estudos de caso-controlo e de coorte, uma análise *pós-hoc* dos dados do programa MEDAL¹ (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) e uma meta-análise² efetuada pelo grupo *Coxib and traditional NSAID Trialists Collaboration*, que incluiu mais de 600 ensaios clínicos. Segundo essa meta-análise, em comparação com placebo, o risco referente aos principais acontecimentos vasculares aumentou cerca de um terço com um inibidor da COX-2 (risco relativo [RR] de 1,37, intervalo de confiança de 95% [IC], 1,14-1,66; p=0,0009) e com o diclofenac (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), essencialmente devido a um aumento dos principais acontecimentos coronários (coxibs: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diclofenac: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). Globalmente, em comparação com placebo, a administração de diclofenac ou de um coxib causou aproximadamente mais três acontecimentos vasculares principais por cada 1000 participantes por ano, e um desses acontecimentos resultou em morte; nos indivíduos de alto risco, aproximadamente mais sete ou oito terão sofrido um acontecimento vascular principal que, em dois desses casos, terá sido fatal. Ainda que, provavelmente, o risco dependa da dose, o PRAC considerou não ser possível excluir o risco cardiovascular trombótico com todas as doses do diclofenac, sobretudo nos doentes com comorbilidades preexistentes.

O diclofenac é eficaz na redução da inflamação e da dor. Contudo, na medida em que o risco cardiovascular com o diclofenac sistémico parece ser semelhante ao dos inibidores seletivos da COX-2, considerou-se que qualquer minimização dos riscos implementada para os inibidores da COX-2 relativamente ao risco cardiovascular deverá aplicar-se igualmente ao diclofenac. A informação do medicamento será alterada e os profissionais de saúde que prescrevem ou que fornecem o diclofenac sistémico receberão comunicação adicional adequada a nível nacional.

Referências

1. [Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther. 2012; 30\(6\):342-50.](#)
2. [Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013. doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9.](#)

Informações adicionais sobre o medicamento

O diclofenac está autorizado para o alívio da dor e da inflamação associados a uma vasta gama de patologias, incluindo doenças artríticas e patologias musculoesqueléticas agudas. Atualmente está disponível na União Europeia (UE), sob a forma de diferentes formulações. A maioria delas destina-se a uso sistémico (administradas como um tratamento a todo o organismo, como sucede com os medicamentos administrados por via oral ou injetável) e encontram-se abrangidas pela revisão atual. Os medicamentos contendo diclofenac foram autorizados por meio de procedimentos de autorização nacional nos Estados-Membros da UE e estão disponíveis há muitos anos, com uma grande variedade de nomes comerciais.

O diclofenac é um AINE. O mecanismo de ação dos AINE tradicionais consiste em bloquear os efeitos das duas enzimas ciclo-oxigenase (COX), conhecidas por COX-1 e COX-2, o que resulta numa produção reduzida das substâncias chamadas prostaglandinas. Na medida em que algumas prostaglandinas estão envolvidas no processo da dor e inflamação em locais onde existem ferimentos ou lesões no corpo, uma redução da produção de prostaglandinas reduz a dor e a inflamação. Além do diclofenac, o ibuprofeno e o naproxeno também são AINE amplamente utilizados. Um subgrupo dos AINE, os chamados "inibidores seletivos da COX-2" (ou "coxibs"), apenas bloqueia a enzima COX-2.

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão do diclofenac sistémico foi iniciada em 31 de outubro de 2012, na sequência de um pedido da agência de medicamentos do Reino Unido, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A revisão destes dados foi realizada pela primeira vez pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC). Na medida em que os medicamentos contendo diclofenac estão todos autorizados a nível nacional, as recomendações do PRAC foram enviadas ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição final. O CMDh, um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, é responsável por garantir a harmonização das normas de segurança relativas aos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais em toda a UE.

Como a posição do CMDh foi adotada por maioria, a mesma foi enviada para a Comissão Europeia, que a confirmou e tomou uma decisão final juridicamente vinculativa válida em toda a UE.

Contactar os nossos assessores de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu