



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 177 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **diclofenaco sódico.**

Nomes Comerciais¹: **Artren®, Biofenac®, Biofenac Di®, Biofenac Lp®, Dflam Tm®, Dioxaflex®, Diclofarma®, Desinflex®, Desinflex Retard®, Difenan®, Dicloflogil®, Diclac®, Diclac Sr®, Dnaren®, Diclonatrium®, Diclosodico®, Flodin Duo®, Infladex®, Luparen®, Neotaren®, Optamax®, Resodic®, Still®, Soden®, Sodix®, Voltaflan®, Volflanil®, Voltaren®, Voltaren colírio®, Voltaren Retard®, Voltaren SR®.**

Medicamento de Referência: Artren®, Still®, Voltaren®, Voltaren colírio®, Voltaren Retard®, Voltaren SR®, Flodin Duo®.

Medicamentos Similares: Biofenac®, Biofenac Di®, Biofenac Lp®, Dflam Tm®, Dioxaflex®, Diclofarma®, Desinflex®, Desinflex Retard®, Difenan®, Dicloflogil®, Diclac®, Diclac Sr®, Dnaren®, Diclonatrium®, Diclosodico®, Infladex®, Luparen®, Neotaren®, Optamax®, Resodic®, Soden®, Sodix®, Voltaflan®, Volflanil®.

Medicamentos Genéricos: diclofenaco sódico.

Sumário

1. que é o diclofenaco sódico?	2
--------------------------------------	---

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	4
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o diclofenaco sódico?	6
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	7
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	9

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. que é o diclofenaco sódico?

O diclofenaco sódico é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um antiinflamatório não-esteróide (AINEs), atua através da diminuição da produção pelo corpo de substâncias chamadas prostaglandinas. As prostaglandinas têm um papel importante na causa da inflamação, dor e febre. Sua forma de apresentação é em comprimido de 50mg, 75mg e 100mg, comprimido liberação lenta 50mg, 75mg 100mg e 150mg, cápsula gelatinosa 100mg solução injetável 25mg/ml, supositório retal 50mg e gel.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são para o tratamento de:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

1. Formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo: artrite reumatóide; espondilite anquilosante (doença crônica inflamatória que afeta as juntas entre as vértebras da espinha e as juntas entre a espinha e a pélvis); osteoartrite (doença da articulação, degenerativa, que causa desgaste das articulações) e espondilartrite (inflamação das articulações intervertebrais);
2. Síndromes dolorosas da coluna vertebral;
3. Reumatismo não-articular;
4. Dores pós-traumáticas e pós-operatórias, inflamação e edema, como por exemplo,
5. Após cirurgia dentária ou ortopédica;
6. Condições inflamatórias e/ou dolorosas em ginecologia, como, por exemplo, dismenorréia primária (dor no período menstrual) ou anexite (inflamação de ovários e trompas).

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

A inflamação é, antes de tudo, processo útil e benéfico para o organismo, compensando a quebra de homeostasia e repondo a normalidade tissular. Esse processo de defesa e reparação só deve ser combatido quando as manifestações clínicas agudas (clássicamente tumor, calor, rubor e dor) são intensas e desconfortáveis, e se o processo adquire maior repercussão sistêmica e caráter subagudo ou crônico, com manifestações sintomáticas incapacitantes e danos tissulares cumulativos, como deformidades e perdas funcionais.²

Do ponto de vista farmacológico, deve haver cautela no tratamento da inflamação. Processos inflamatórios localizados e autolimitados merecem apenas medidas não medicamentosas sintomáticas (gelo, repouso, imobilização) ou analgésicos não opioides. Quando há comprometimento sistêmico, o tratamento pode incluir anti-inflamatórios não esteroides e esteroides e outras classes farmacológicas com especificidade contra elementos do processo inflamatório.²

Não se recomendam AINE (Anti-inflamatórios Não Esteroidais) para dores leves e moderadas em geral, na crença de que tenham efeito superior ao de analgésicos sem efeito anti-inflamatório. Também não estão indicados na forma injetável para tratamento de dores intensas (como a pós-operatória), o que é motivado pelo medo da utilização de analgésicos opioides. Tampouco devem ser empregados em situações em que a reação inflamatória não deva ser inibida, como traumas e infecções. Nos primeiros, a inflamação é componente indispensável à reparação tecidual e nos segundos representa uma das defesas do organismo. Em muitas condições, o tratamento deve ser direcionado especificamente à gênese do problema (por exemplo, antimicrobianos em infecções).²

Revisão sistemática comparou AINE não seletivos (em doses usuais) em relação ao risco de causarem sangramento digestivo alto ou perfuração. Os riscos relativos estimados (RR)

³ANVISA.

Disponível

em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

foram **3,98 (IC95%: 3,36-4,72) para diclofenaco**, 5,63 (IC95%: 3,83-8,28) para naproxeno e **2,69 (IC95%: 2,17 -3,33) para ibuprofeno***.²

Coorte dinamarquesa de base populacional (4.614.807 indivíduos com mais de 10 anos que tiveram pelo menos uma prescrição de diclofenaco entre 1997 e 2005, dos quais 1.028.437 foram incluídos no estudo) verificou-se que **o uso de diclofenaco e de rofecoxibe associou-se a aumento do risco de morte por doença cardiovascular** (OR= 1,91; IC95%: 1,622,42 e OR=1,66; IC95%: 1,062,59, respectivamente) de forma dose-dependente.²

O uso prolongado de AINE pode aumentar em 56mmHg a pressão média em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e pode interferir com a eficácia de alguns anti-hipertensivos.²

Estudo de casos e controles aninhado em uma coorte (integram características de estudos de coorte e de estudos caso-controle) avaliou a associação entre AINE e insuficiência renal aguda (IRA). Em usuários correntes de AINE (40% de prescrições com diclofenaco e 29% com ibuprofeno), o risco relativo para IRA foi de 3,23 (IC95%: 1,79 5,82) em comparação a não usuários na população geral, tendo declinado com a suspensão do tratamento. Esse aumento de risco ocorreu em terapia curta e prolongada, mas foi discretamente maior com uso de altas doses de AINE. **Diclofenaco apresentou maior risco (RR= 3,1; IC95%: 1,47,0) do que ibuprofeno (RR = 2,6; IC95%: 1,06,9).** História de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão, diabetes e hospitalizações no ano anterior associaram-se a maior risco de IRA. Por isso AINE devem ser usados com cautela nesses pacientes.²

AINE não são recomendados para idosos, gestantes, crianças (ácido acetilsalicílico), pacientes com história de ulceração péptica, disfunção hepática ou renal, doença cardiovascular e hipersensibilidade a ácido acetilsalicílico e AINE. Sendo imperativo o uso, as menores doses eficazes, a curta duração de tratamento, o monitoramento de efeitos adversos e a atenção às interações medicamentosas são cuidados imprescindíveis.²



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Todos os AINE têm eficácia anti-inflamatória similar.⁴

Revisão sistemática Cochrane evidenciou que ibuprofeno, dado em alta dose por tempo prolongado, melhorou uma série de desfechos clínicos em crianças com fibrose cística (função pulmonar, estado nutricional, uso de antibioticoterapia intravenosa, admissões hospitalares, sobrevida, comprometimento radiológico pulmonar) em relação a placebo.²

O uso de **ibuprofeno*** (antiinflamatórios não-esteroidais) como analgésico e antitérmico encontra-se muito bem estabelecido, dispondo de boa documentação científica, com substancial volume de estudos clínicos que comprovam sua eficácia e segurança. Sua ação é atribuída à inibição das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e, conseqüentemente, da síntese de prostaglandinas.⁵

Em Revisão Sistemática realizada por Roelofs et.al., 2012, que comparou diversos anti-inflamatórios não esteroidais, como meloxicam e ibuprofeno, os autores concluíram que **o ibuprofeno foi associado com o menor risco relativo de graves complicações gastrointestinais.** Isto é principalmente atribuível às baixas doses de ibuprofeno utilizados na prática clínica. De acordo com essa revisão, **como não existem diferenças importantes na eficácia entre os diferentes tipos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs),** Henry, 1996, recomenda usar as doses mais baixas de fármacos eficazes, pois essa prática parece estar associada a um risco relativamente baixo de graves complicações gastrointestinais.⁶

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o diclofenaco sódico?

*Medicamento disponível no SUS.

⁴ Pinheiro R. M., Wannmacher L. Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides. Uso Racional de Medicamentos. Tema 5. 2010. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=35811&janela=1>. Acesso em 18/10/2013.

⁵ ANVISA. Bulário Eletrônico. Ibuprofeno. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26723-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26723-1-0].PDF)>. Acesso em 18/10/2013.

⁶ Roelofs Pepijn DDM, Deyo Rick A, Koes Bart W, Scholten Rob JPM, van Tulder Maurits W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2012 Issue 03, Art. No. CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub1



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nos EUA os profissionais de saúde foram notificados sobre o potencial efeito adverso no fígado com todos os produtos contendo diclofenaco sódico.

De acordo com Dear Healthcare nos relatórios de pós- comercialização o uso de diclofenaco de sódio gel tópico (Voltaren ®Gel) 1%, reportou em casos de hepatotoxicidade induzidos por drogas nos primeiros meses, mas pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento com diclofenaco. As reações pós-comercialização, incluem necrose do fígado, icterícia fulminante, hepatite com e sem icterícia e insuficiência hepática. Alguns destes casos relatados resultaram em morte ou transplante do fígado.⁷

Além disso, possui risco cardiovascular e gastrointestinal:

Anti-inflamatórios não esteroides podem causar um aumento do risco de sérios eventos cardiovasculares trombóticos, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, que pode ser fatal.

Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), incluindo gel, Voltaren® causa um aumento do risco de graves efeitos adversos gastrointestinais incluindo sangramento, ulceração e perfuração do estômago ou intestinos, o que pode ser fatal. Os doentes idosos são em maior risco de eventos gastrointestinais graves.⁸

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

- Sangue e distúrbios do sistema linfático: Muito rara (casos isolados): trombocitopenia, leucopenia, anemia (incluindo hemolítica e aplástica) e agranulocitose.
- Distúrbios do sistema imunológico: Rara: reações de hipersensibilidade, anafiláticas e anafilactóides (incluindo hipotensão e choque). Muito rara: Edema angioneurótico (incluindo edema facial).

⁷ WHO Pharmaceuticals Newsletter- World and Health Organization. Diclofenac sodium. Revisions to the prescribing information to warn of hepatic reactions. No. 6, 2009 & No. 1, 2010

⁸ FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Voltaren® Gel (diclofenac sodium topical gel), For topical use only Initial U.S. Approval: 1988. Disponível em:< http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022122s006lbl.pdf>. Acesso em 18/10/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- Distúrbios psiquiátricos: Muito rara: desorientação, depressão, insônia, pesadelos, irritabilidade, distúrbios psicóticos.
- Sistema nervoso central: Comum: cefaléia, tontura. Rara: sonolência. Muito rara (casos isolados): distúrbios da sensibilidade, incluindo parestesia, distúrbios da memória, convulsões, ansiedade, tremores, meningite asséptica, distúrbios do paladar, acidente cerebrovascular.
- Distúrbios oculares: Muito rara (casos isolados): distúrbios da visão, visão borrada, diplopia.
- Distúrbios do labirinto e do ouvido: Comum: vertigem. Muito rara: deficiência auditiva, tinnitus.
- Sistema cardíaco: Muito rara (casos isolados): palpitação, dores no peito, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio.
- Distúrbios vasculares: Muito rara: hipertensão, vasculite.
- Distúrbios no mediastino, torácico e respiratório: Rara: asma (incluindo dispnéia). Muito rara: pneumonite.
- Distúrbios gastrintestinais: Comum: epigastria, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, cólicas abdominais, flatulência, anorexia e irritação local. Rara: gastrites, sangramento gastrintestinal (hematêmese, melena, diarreia sangüinolenta), úlcera gastrintestinal (com ou sem sangramento ou perfuração). Muito rara (casos isolados): colites (incluindo colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou doença de Crohn), constipação, estomatite aftosa, glossite, lesões esofágicas, estenose intestinal diafragmática, pancreatite.
- Distúrbios hepatobiliares: Comum: elevação dos níveis séricos das enzimas transaminases. Rara: hepatite, com ou sem icterícia, distúrbios hepáticos.
Muito rara (caso isolado): hepatite fulminante.
- Pele e distúrbios dos tecidos subcutâneos: Comum: rash. Rara: urticária. Muito rara (casos isolados): erupção bolhosa, eczema, eritroderma (dermatite esfoliativa), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, perda de cabelo, reação de fotossensibilidade, púrpura, púrpura alérgica e prurido.
- Distúrbios urinários e renais: Muito rara (casos isolados): insuficiência renal aguda, hematúria, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite intersticial, necrose papilar renal.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- Distúrbios gerais e no local da administração: Rara: edema.⁹

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ácido salicílico (Pomada 5% (F.N.), ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona, hidro cortisona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valpróico, fenitoina e carbamazepina**), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁰.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dessa doença está regulamentado por meio da **PORTARIA Nº 1083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da dor crônica.¹¹

⁹ ANVISA. Bulário Eletrônico- Voltaren SR. Disponível em: < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[26186-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[26186-1-0].PDF)>. Acesso em 18/10/2013.

¹⁰ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹¹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf>. Acesso em 15/10/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados para o alívio da dor crônica são: **codeína, metadona, morfina e gabapentina** (Grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).