

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, a requerente é portadora de Fibromialgia associada a Osteoartrite de coluna vertebral, Ansiedade (CID10: M79.7 – Fibromialgia; M15.0 – (Osteo)artrose primária generalizada; F41.2 – Transtorno misto ansioso e depressivo; M51 – Outros transtornos de discos intervertebrais; M54.5 – Dor lombar baixa), apresentando episódios de dor difusa, insônia, fadiga crônica, intolerância ao frio. Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita os medicamentos Cloridrato de Duloxetina 60mg, Hemitartarato de Zolpidem 10mg, Pregabalina 75mg, Cloridrato de Tramadol 50mg, Trometamol Cetorolaco 10mg (Toragesic) para o seu tratamento.

A Fibromialgia é uma doença caracterizada principalmente por dor multifocal, mas a definição da doença foi ampliada nas últimas duas décadas para abranger componentes de fadiga, disfunção cognitiva e distúrbios do sono, entre outros sintomas. A dor é variável, com localização e intensidade mudando ao longo do tempo e evolução da doença. Não existem testes específicos ou patologias específicas ou patognomônicas da doença. Anteriormente era chamada de síndrome de “fibrositis”, um nome construído para implicar o papel significativo da inflamação periférica na patogênese. Atualmente, ultrapassamos as teorias anteriores, e acreditamos que o processamento anormal da dor é principalmente direcionado centralmente, com a sensibilização central sendo a principal responsável pela doença. A fibromialgia pode coexistir com esses distúrbios ou com qualquer uma das outras síndromes regionais de dor musculoesquelética. Transtornos de humor e ansiedade também são condições comuns de comorbidades. A prevalência da doença na população geral parece variar de 1,3 a 8% e é o segundo distúrbio reumatológico mais comum, atrás da osteoartrite. É mais comum entre mulheres de meia idade e é a causa mais comum de dor musculoesquelética em mulheres com idade entre 20 e 55 anos. A incidência de fibromialgia é de 6,88 casos por 1000 pessoas-ano e 11,28 casos por 1000 pessoas-ano para homens e mulheres, respectivamente. O impacto na qualidade de vida (QV) é significativo, com menor QV em comparação com condições como doença pulmonar obstrutiva crônica e artrite reumatoide. Aproximadamente 35% das pessoas diagnosticadas com fibromialgia relatam dificuldades na realização de atividades da vida diária.

Como sabemos hoje, o desenvolvimento da fibromialgia resulta do aumento do processamento sensorial e da dor, em que os mecanismos exatos são desconhecidos. Há um limiar diminuído para a dor por receptores nociceptivos, mas também para estímulos de calor, frio, elétricos e auditivo. A patogênese envolve alguns componentes dos sistemas nervosos periférico, central e autônomo; os mecanismos sendo elucidados via estudos de imagem funcional e estudos bioquímicos. Em indivíduos normais e saudáveis, o corpo tem múltiplas vias importantes inibitórias de dor descendente, que transportam a saída dos centros cerebrais superiores em direção ao corno dorsal para fazer sinapse com os neurônios ascendentes de segunda ordem. A saída inibe a progressão da transmissão da dor ao longo dos neurônios de segunda ordem. O efeito deste processamento é tal que um estímulo intenso e doloroso deve produzir um efeito analgésico parcial do corpo inteiro. No entanto, a sensibilização central é um termo genérico que pode descrever várias disfunções do SNC envolvendo vias neurais ascendentes e descendentes, o que leva a uma resposta aumentada à estimulação mecânica, mediada pela amplificação da sinalização do SNC. Ao mesmo tempo, é importante notar que algum grau de sensibilização central pode ser considerado normal, pois promove um comportamento protetor para proteger o tecido lesionado de lesões posteriores e maximizar a cura. No entanto, essas vias descendentes, como parte dos controles inibitórios nocivos difusos, são atenuadas ou ausentes em pacientes com fibromialgia. Isto leva à sensibilidade característica, manifestada como alodinia e hiperalgesia, como indicado pelo menor limiar de pressão da dor. **(Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Curr Pain Headache Rep. 2016 Apr;20(4):25. doi:10.1007/s11916-016-0556-x)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Existem várias diretrizes de tratamento baseadas em evidências para a **Fibromialgia**, apresentadas pela American Pain Society e pela European League Against Rheumatism (EULAR), bem como pelas diretrizes nacionais estabelecidas no Canadá, na Espanha e na Alemanha. Todos eles recomendam abordagens farmacológicas comuns à terapia, que incluem quatro classes amplas de medicamentos - antiepilépticos (AEs), antidepressivos tricíclicos (ATs), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos de recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs). Outras drogas incluem relaxantes musculares, antagonistas dos receptores 5-HT₃, agonistas dopaminérgicos, antioxidantes e drogas investigativas. No entanto, apenas pregabalina, duloxetina e milnaciprano foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento da fibromialgia. O uso de todos os outros medicamentos é considerado off-label. Ainda mais rigoroso, a Health Canada apenas aprovou a pregabalina e a duloxetina, enquanto a Agência Europeia de Medicamentos não aprovou medicamentos para esta indicação.

Antidepressivos Tricíclicos (ATs): Amitriptilina é a droga representativa desta classe e é recomendada por todas as diretrizes clínicas. Ele é bem estudado, tendo sido avaliado em 17 estudos, muitos deles controlados por placebo e a maioria deles há mais de 15 anos. Amitriptilina melhora a dor e os distúrbios do sono na fibromialgia em comparação ao placebo, mas o efeito na depressão tem sido pouco estudado. E em combinação com a fluoxetina (ISRS) apresentou um desempenho melhor do que a amitriptilina isolada. A metanálise mais recente de 10 estudos utilizando amitriptilina, duloxetina (um SNRI) e milnaciprano (um SNRI) para o tratamento da fibromialgia mostrou que a amitriptilina pode melhorar a dor, a fadiga e a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) na fibromialgia e foi encontrado superior à duloxetina e ao milnaciprano.

Inibidores de Recaptção de Serotonina e Norepinefrina (IRSNs): A duloxetina e o milnaciprano são medicamentos representativos desta classe. Eles são dois dos três únicos medicamentos aprovados pela FDA para a fibromialgia. A duloxetina demonstrou, em vários ensaios com placebo, que melhora a dor e os sintomas depressivos; mas não houve efeito sobre os níveis de fadiga e resultados inconclusivos em relação ao distúrbio do sono. Basicamente, a duloxetina demonstrou melhorar o impacto da fibromialgia medida pelo FIQ e pelo componente mental das medidas de QV.

Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs): Dos ISRSs disponíveis, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina foram investigados em pelo menos um ensaio controlado por placebo. Os resultados dos poucos ensaios não são promissores, como com IRSNs ou ATs. Citalopram, escitalopram e paroxetina foram ineficazes para melhorar a dor. Curiosamente, a fluoxetina mostrou algumas melhorias na dor, fadiga, depressão e sintomatologia geral, mas apenas para doses maiores do que o padrão (até 80 mg). Portanto, os resultados da mais recente revisão Cochrane de ISRSs para o tratamento da fibromialgia (estudos incluídos até junho de 2014) não são surpreendentes. Os autores concluíram que não havia evidências que sugerissem que os ISRSs fossem superiores ao placebo no tratamento da dor, fadiga ou distúrbios do sono. Mas eles podem ser considerados para depressão nesta população. Mas, a partir de agora, os ISRSs são recomendados para uso em fibromialgia pelas diretrizes do EULAR e do Canadá.

Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃): Embora a serotonina seja conhecida por seu papel inibitório na inibição da dor descendente, receptores específicos de serotonina (5-HT₃) estão envolvidos na facilitação da dor no SNC. Vários ensaios controlados com placebo mostraram a eficácia do tropisetron (oral) para o tratamento da dor da fibromialgia, mas nenhum novo teste foi publicado desde 2007.

Canabinoides: O nabilona, um canabinoide sintético, foi estudado apenas em dois pequenos ensaios clínicos, mais recentemente em 2010. Curiosamente, um estudo demonstrou melhora nos escores de dor e FIQ, enquanto o outro estudo mostrou melhora apenas no sono, mas não para dor, humor ou QV.

Drogas Antiepilépticas (AEs): A pregabalina e a gabapentina são AEs, que funcionam via

ligação à subunidade $\alpha 2$ dos canais de íons de cálcio dependentes de voltagem dentro do SNC. Apesar dos resultados positivos em relação aos escores de dor e impacto, a gabapentina foi estudada apenas em um estudo controlado por placebo, o que melhorou a dor com doses diárias de 1200 a 2400 mg. A pregabalina foi o primeiro fármaco a ser aprovado pela FDA para fibromialgia em 2007. Estudos controlados com placebo em curto prazo mostraram melhorias com a dor e distúrbios do sono. Ainda mais promissor foi um ensaio placebo de 6 meses, a longo prazo (FREEDOM), que mostrou que a pregabalina melhorou todos os resultados: dor, sono, fadiga e QV. Mas a mais recente revisão Cochrane sobre AEs na fibromialgia relatou resultados mais conservadores. Os autores concluíram que a pregabalina demonstrou um pequeno benefício na redução dos problemas de dor e sono, mas teve efeitos insubstanciais de fadiga.

Investigações e Novas Drogas: Outros antidepressivos estudados em ensaios clínicos incluem mirtazapina (antagonista $\alpha 2$ pré-sináptico), esreboxetina (NRI) e desvenlafaxina (SNRI), mas o desenvolvimento dos dois últimos foi interrompido. Testosterona na forma de um gel transdérmico foi mostrado para diminuir as respostas de dor em modelos animais. No início de um estímulo doloroso, os níveis de substância P aumentam nas vias de facilitação, que ativam a aromatase para converter testosterona em estradiol e subsequentemente causa liberação de encefalinas endógenas em vias inibitórias descendentes para diminuir a substância P. Em pacientes com fibromialgia, particularmente mulheres, deficientes quantidades de testosterona levam ao aumento da substância P e induzem a “wind up”. No entanto, o papel dos opioides é complexo, pois os opioides exógenos são geralmente ineficazes no tratamento da fibromialgia, e, portanto, mais pesquisas são necessárias.

Tratamentos não farmacológicos incluem várias modalidades de exercício, terapia mental e corporal e acupuntura. Múltiplos estudos e revisões demonstram que esses métodos alternativos melhoram a dor e a rigidez associadas à fibromialgia; eles podem ser adjuntos importantes para o tratamento. **(Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Curr Pain Headache Rep. 2016 Apr;20(4):25. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x)**

Segundo laudo médico a requerente realizou vários tratamentos disponíveis pelo SUS (fluoxetina, amitriptilina, analgésicos e anti-inflamatórios), porém sem sucesso.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O Cloridrato de Duloxetina (princípio ativo) no tratamento da depressão maior está ligado à inibição da recaptção neuronal de serotonina e de noradrenalina, resultando em um aumento na neurotransmissão destas substâncias no sistema nervoso central. Acredita-se que a ação de inibição da dor proporcionada seja resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central. A Duloxetina é um inibidor potente da recaptção de serotonina e de noradrenalina, apresentando afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptção de dopamina. Além disto, tem baixa ou nenhuma afinidade por receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. É indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior e da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica. As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pacientes em estudos clínicos: prisão de ventre, boca seca, náusea, dor de cabeça, diarreia, vomito, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço, tontura, sonolência, tremor, aumento da produção de suor, ondas de calor, visão borrada, ausência de orgasmo, insônia, diminuição do desejo sexual, problema na ejaculação, dificuldade de ereção do pênis, dificuldade em urinar (apenas no sexo masculino), falta de apetite, fraqueza, palpitação, aumento dos batimentos cardíacos, vertigem, dilatação da pupila, distúrbio visual, eructação (arrotos), gastroenterite (distúrbio intestinal), estomatite (feridas na boca), calafrios, sensação de anormalidade, sensação de calor e/ou frio, mal estar, sede, aumento de peso, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados a alterações da função do fígado, desidratação, rigidez muscular, contração muscular, alteração do paladar, ansiedade, distúrbio do sono, agitação,

bruxismo (ranger de dentes), desorientação, aumento da frequência urinária noturna, bocejo, suores noturnos, reação de sensibilidade à luz, rubor facial, extremidades frias.

Em geral os diferentes antidepressivos têm eficácia semelhante para a maioria dos pacientes deprimidos, variando em relação ao perfil de efeitos colaterais e potencial de interação com outros medicamentos. Revisões sistemáticas e estudos de metanálise sugerem que os antidepressivos comumente disponíveis têm eficácia comparável para a maioria dos pacientes vistos em cuidados primários ou em ambulatório.

Revisão sistemática e metanálise relatam que a evidência atual não garante a escolha da duloxetina sobre outros antidepressivos de segunda geração com base em uma maior eficácia ou segurança para os pacientes com transtorno depressivo maior, de fase aguda, com ou sem sintomas relacionados, como dor.

Uma das propostas da duloxetina é a de possuir benefício singular no tratamento da dor física associada à depressão. No entanto, este desfecho não foi estudado em ensaios clínicos comparando com outros medicamentos; e os estudos de Detke et al, não dão suportes convincentes para tal indicação, sendo que, mesmo a duloxetina obtendo significância estatística na melhora da dor comparada ao placebo, para a maioria dos sintomas não houve diferença significativa em seus desfechos. Com base nas evidências atualmente disponíveis, a comercialização da duloxetina como um antidepressivo com propriedades analgésicas para pessoas com depressão não parece ser adequadamente suportada.

Apesar de a duloxetina ter demonstrado eficácia no tratamento da neuropatia diabética, não está claro se ela é superior a outros antidepressivos no alívio da dor. A duloxetina causa modesta redução da dor em pacientes com neuropatia diabética, porém tem maior custo que a amitriptilina e desipramina. Tanto a duloxetina como a amitriptilina possuem eficácia similar no tratamento da neuropatia diabética.

Por fim, as evidências disponíveis sobre a duloxetina são insuficientes para comparar a eficácia com outros antidepressivos, sendo, em grande parte dos estudos, apenas demonstrada mais efetiva que placebo.

Uma meta-análise elaborada por Urquhart e colaboradores em 2008 reuniu 10 ensaios clínicos e concluiu não haver vantagens do uso de antidepressivos sobre placebo no tratamento da dor lombar inespecífica. Em relação à dor neuropática, foram reunidos 61 ensaios clínicos (3.293 pacientes) envolvendo 20 antidepressivos diferentes. Os autores calcularam um NNT (número necessário para tratar) de 3,6 (IC 95%; 3-4,5) para antidepressivos tricíclicos no alívio moderado da dor neuropática. Apesar de não haver clara eficácia de antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina sobre a dor neuropática, ensaios clínicos bem conduzidos demonstraram que esses fármacos são úteis no tratamento da dor com “características neuropáticas”, não sendo esta classificada tipicamente como dor neuropática. A duloxetina, um inibidor da recaptção da serotonina, apesar de eficaz, é similar a pregabalina e não foi comparada com outros antidepressivos dessa mesma classe, como a fluoxetina. Por tal razão, a duloxetina não é recomendada pelo Protocolo Clínico de Dor Crônica.

O **Hemitartarato de Zolpidem** (princípio ativo) é um hipnótico pertencente ao grupo das imidazopiridinas, não relacionado quimicamente com os fármacos hipnóticos de uso frequente. Estudos farmacológicos demonstraram que o zolpidem é um hipnótico de ação curta que não interfere na estrutura normal do sono. Ao contrário dos benzodiazepínicos, o zolpidem revelou ter muito pouca atividade como miorelaxante e pouco efeito sobre os processos de aquisição da memória. O mecanismo de ação do zolpidem encontra-se relacionado com uma atividade agonista específica sobre um receptor central GABA-ÔMEGA (também chamado BZD1 e BZD2) que modula a abertura do canal de cloreto. Contudo, o zolpidem é um agonista preferencial da subclasse de receptores ômega 1 (BZD1). No homem, o zolpidem encurta o tempo para aparecimento do sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta a duração total do sono, melhorando sua qualidade. Seus efeitos apresentam-se associados a um perfil eletroencefalográfico específico, diferente daquele observado com os benzodiazepínicos. O zolpidem é indicado para tratamento da insônia: ocasional, transitória ou crônica. Foram relatados os seguintes efeitos adversos: episódios

de confusão; problemas de memória (amnésia anterógrada); problemas de percepção visual (alucinações hipnagógicas); sensação de vertigem, instabilidade na marcha; agitação noturna, excitação; cefaleia, pesadelos, sonolência diurna. Mais raramente foram observadas as seguintes reações: dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia; mal-estar, quedas e insônia com a suspensão do tratamento; erupções cutâneas, prurido; casos excepcionais de dependência.

Segundo o estudo **Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis** (Dündar Y, et al. Hum Psychopharmacol. 2004 Jul;19(5):305-22)

OBJETIVOS: Para comparar a eficácia clínica de zaleplon, zolpidem ou zopiclone (drogas Z) com benzodiazepinas licenciadas e aprovadas para uso no Reino Unido para o tratamento a curto prazo de insônia (diazepam, loprozolam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, temazepam) ou com entre si.

MÉTODOS: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Science Citation Index / Web of Science foram pesquisados de 1966 a março de 2003 e The Cochrane Library, listas de referência de estudos incluídos e uma série de revistas de psicofarmacologia. Foram incluídos ensaios controlados aleatórios que comparam benzodiazepínicos com os fármacos Z ou dois dos fármacos Z em pacientes com insônia. As medidas de resultado incluíram: latência do início do sono, duração total do sono, número de despertares, qualidade do sono, eventos adversos, tolerância, insônia rebound e vigília diurna.

RESULTADOS E CONCLUSÕES: Vinte e quatro estudos elegíveis foram identificados com uma população total de estudo de 3.909 (17 estudos comparando uma droga Z com uma benzodiazepina e 7 comparando uma droga Z). Dados insuficientes ou inadequadamente relatados significaram que a metanálise era possível apenas para um pequeno número de resultados. Existem poucas diferenças claras e consistentes entre os medicamentos. Algumas evidências sugerem que zaleplon proporciona menor latência de sono, mas menor duração do sono do que zolpidem, refletindo os perfis farmacológicos das drogas.

A **Pregabalina** (princípio ativo) é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA). Estudos in vitro mostram que a pregabalina liga-se a uma subunidade auxiliar (proteína alfa2-d) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central, deslocando fortemente às 3H-gabapentina. Duas evidências indicam que a ligação da pregabalina ao sítio alfa2-d é necessária para a atividade analgésica e anticonvulsiva em modelos animais: (1) estudos com o enantiômero-R inativo e outros derivados estruturais da pregabalina e (2) estudos com a pregabalina em camundongos mutantes com ligação defeituosa do fármaco à proteína alfa2-d. Além disso, a pregabalina reduz a liberação de vários neurotransmissores, incluindo o glutamato, noradrenalina e substância P. O significado desses efeitos na farmacologia clínica da pregabalina não é conhecido. A pregabalina não apresenta afinidade por sítios de receptor, nem altera respostas associadas à ação de vários medicamentos comuns no tratamento de crises epiléticas ou dor. A pregabalina não interage com qualquer receptor GABAA ou GABAB; não é convertida metabolicamente em GABA ou em agonista GABA; não é um inibidor da assimilação nem degradação do GABA. A pregabalina inibe comportamentos relacionados à dor em modelos animais de dor neuropática e pós-cirúrgica, incluindo a hiperalgesia e a alodinia. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram tontura e sonolência.

Estudo realizado por Biegstraaten M & van Schaik IN 2007 relata que em ensaios clínicos, pacientes tratados com pregabalina tiveram uma redução de 50% da dor em relação aos pacientes tratados com placebo (número necessário para tratar 4.3 - ou seja, de quatro indivíduos que receberam o medicamento, 3 obtiveram sucesso na terapêutica -). Tonturas e sonolência são os eventos adversos mais frequentes de pregabalina. Uma comparação indireta revela que a eficácia da pregabalina é comparável com a de carbamazepina, tramadol e gabapentina. Pregabalina é possivelmente menos eficaz do que a amitriptilina. Tendo em conta o seu preço e a falta de experiência clínica, o uso de pregabalina como primeira linha de escolha não é recomendado.

Em uma revisão sistemática que comparou os medicamentos duloxetine, escitalopram, fluoxetine, lorazepam, paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina, e venlafaxina para o tratamento

da ansiedade, mostrou que o medicamento mais eficaz foi a fluoxetina. No entanto, dada a qualidade desconhecida dos estudos incluídos e os riscos potenciais de erro e viés nos processos de revisão, suas conclusões devem ser interpretadas com cautela.

Para o tratamento da fibromialgia, uma revisão da literatura relata que a fisioterapia tem importante papel na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes por meio de várias abordagens terapêuticas, melhorando a sua capacidade funcional e contribuindo para a manutenção de sua qualidade de vida.

No tratamento medicamentoso, o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia informa que dentre os compostos tricíclicos, a amitriptilina, e entre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina, reduzem a dor e frequentemente melhoram a capacidade funcional estando, portanto, recomendadas para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). A nortriptilina foi recomendada pelo grupo para o tratamento da fibromialgia, ao contrário da imipramina e da clomipramina que não foram recomendadas (grau de recomendação D). Entre os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, houve consenso de que a fluoxetina em altas doses (acima de 40 mg) também reduz a dor e frequentemente melhora a capacidade funcional sendo também recomendada para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Analgésicos simples e os opiáceos leves também podem ser considerados para o tratamento da fibromialgia, ao contrário dos opiáceos potentes que não foram recomendados (grau de recomendação D, nível de evidência IV). O tramadol foi recomendado para o tratamento da dor na fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Sua associação ao paracetamol foi considerada efetiva no tratamento da fibromialgia (grau de recomendação B). De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia o paracetamol e a dipirona constituem alternativas para analgesia, como tratamento coadjuvante.

Dentre os neuromoduladores, a gabapentina (grau de recomendação A) e a pregabalina foram recomendadas. Esta última foi considerada eficaz em reduzir a dor dos pacientes com fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib).

O **Cloridrato de Tramadol** (princípio ativo) é uma molécula sintética do grupo químico metilciclohexanol. Trata-se de um analgésico de ação central com potência intermediária, eficaz no controle da dor de intensidade moderada ou severa. O cloridrato de tramadol não tem efeito depressor respiratório nem altera os parâmetros cardiovasculares, quando administrado nas doses e condições recomendadas. Reações de euforia e disforia são raras com o cloridrato de tramadol, assim como sinais de tolerância farmacológica e constipação intestinal. A ação analgésica do cloridrato de tramadol é exercida através de sua interação com receptores específicos do sistema nervoso central possivelmente do tipo “mu” e “kappa”, e, portanto pode ser classificado como uma substância agonista opioide. O cloridrato de tramadol age principalmente ao nível do tálamo, hipotálamo e sistema límbico. Dessa forma, tanto a reação de percepção da dor como a sensação afetivo-emocional decorrente são inibidas pelo cloridrato de tramadol. O tramadol é indicado no alívio da dor de intensidade moderada ou severa, de caráter agudo, subagudo ou crônico, de diversas etiologias. O cloridrato de tramadol pode potencializar o efeito de substâncias depressoras do sistema nervoso central, tais como certos analgésicos, hipnóticos, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, tranquilizantes, assim como bebidas alcoólicas. Sobretudo se utilizado em doses excessivas, o cloridrato de tramadol pode ocasionar sudorese (especialmente após administração intravenosa rápida), tonturas, náuseas, vômitos, secura na boca, sonolência e raramente hipotensão.

Uma Revisão Sistemática avaliou o uso do tramadol na dor neuropática, e quando comparou com o uso da morfina, apenas um estudo foi encontrado. Este estudo conclui que a morfina é significativamente melhor que o tramadol na dor neuropática, mas a partir das estatísticas sumárias dadas, este efeito foi presente apenas uma semana em tratamento. O tramadol e morfina oferecem alívio da dor semelhante aos dois, três, quatro e cinco semanas. Dado o pequeno número dos participantes e da natureza não-cega do estudo, provavelmente não é possível tirar conclusões sobre sua eficácia relativa deste estudo.

Um Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego e cruzado, com 60 pessoas com dor devido ao câncer, comparou o uso de tramadol (40 mg a cada 6 horas) versus codeína (30 mg a cada 6 horas).

Estudo relata que participantes não encontraram nenhuma diferença significativa na dor entre tramadol e codeína.

O tramadol possui efeito fraco nos receptores μ -opióide em comparação com outros opioides como a morfina. Ao contrário de opioides fortes, tramadol tem uma dose limite de 400 mg/24 horas. Devido ao limite máximo da dose, não é considerada uma alternativa à morfina para a dor severa de câncer.

Estudo avaliou as respostas ao tratamento com tramadol, amitriptilina e placebo em doentes sem tratamento prévio, com dor e alterações sensoriais após amputação. Estudo conclui que tanto a amitriptilina quanto o tramadol promovem estabilidade no membro fantasma e controle da dor sem eventos adversos importantes.

Outro estudo duplo-cego realizado com 104 pacientes, avaliou o uso da dipirona (2,5g) versus tramadol (100mg) e butilescopolamina (20mg) na cólica renal com dor aguda. Estudo relata que a dipirona foi significativamente mais eficaz do que o tramadol na redução da dor.

Para o tratamento da fibromialgia, uma revisão da literatura relata que a fisioterapia tem importante papel na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes por meio de várias abordagens terapêuticas, melhorando a sua capacidade funcional e contribuindo para a manutenção de sua qualidade de vida. No tratamento medicamentoso, o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia informa que dentre os compostos tricíclicos, a amitriptilina, e entre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina reduzem a dor e frequentemente melhoram a capacidade funcional estando, portanto, recomendadas para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). A nortriptilina foi recomendada pelo grupo para o tratamento da fibromialgia, ao contrário da imipramina e da clomipramina que não foram recomendadas (grau de recomendação D). Entre os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, houve consenso de que a fluoxetina em altas doses (acima de 40 mg) também reduz a dor e frequentemente melhora a capacidade funcional sendo também recomendada para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Analgésicos simples e os opiáceos leves também podem ser considerados para o tratamento da fibromialgia, ao contrário dos opiáceos potentes que não foram recomendados (grau de recomendação D, nível de evidência IV). O tramadol foi recomendado para o tratamento da dor na fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Sua associação ao paracetamol foi considerada efetiva no tratamento da fibromialgia (grau de recomendação B).

O Tramadol é um opioide fraco de eficácia comparável à codeína para a dor nociceptiva e oncológica, conforme demonstrado em ensaio clínico randomizado. Para o tratamento da dor neuropática, uma recente meta-análise envolvendo apenas 6 estudos (269 pacientes) concluiu haver eficácia significativa quando comparado ao placebo na dose que variou de 100 a 400 mg. O NNT (número necessário para tratar) e o NNH (número necessário para causar dano) calculados para alívio de 50% da dor foram, respectivamente, 3,8 (IC 95% de 2,8 a 6,3) e 8,3 (IC 95% de 5,6 a 17). Na dor oncológica de predomínio neuropático, um ensaio clínico confirmou a eficácia do fármaco ao compará-lo com placebo na dose de 1 mg/Kg de 6/6 horas em 36 pacientes. Inexistem estudos comparativos tramadol mostrando superioridade em relação a outros medicamentos sabidamente eficazes, tais como a amitriptilina, morfina, entre outros, não podendo ser feita nenhuma afirmação sobre inferioridade ou superioridade deste medicamento sobre os demais fármacos utilizados no controle da dor. Além disso, o uso do tramadol vem sendo associado ao risco aumentado de suicídio, tendo inclusive recebido alerta do Food and Drug Administration sobre a questão. Assim, na falta de evidência de superioridade em relação a outros opioides tradicionais, não se preconiza o seu uso neste Protocolo. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dor Crônica, Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012)**

O **Toragesic** (nome comercial) **Trometamol Cetorolaco** (princípio ativo) é uma droga anti-inflamatória não-esteróide que, quando administrada por via sistêmica, tem demonstrado atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Acredita-se que seu mecanismo de ação está relacionado à sua capacidade de inibir a biossíntese das prostaglandinas. Em diversos modelos animais, as prostaglandinas demonstraram ser mediadoras de determinados tipos de inflamação intraocular. Estudos experimentais demonstraram que as prostaglandinas produzem ruptura da barreira humor

aquoso-sangue, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, leucocitose e aumento da pressão intraocular. As prostaglandinas também parecem atuar na resposta miótica produzida durante a cirurgia ocular pela constrição do esfíncter da íris independentemente dos mecanismos colinérgicos. O trometamol ceterolaco administrado por via sistêmica não causa constrição da pupila. Trometamol ceterolaco é indicado para alívio dos sinais e sintomas da conjuntivite alérgica, para tratamento e/ou profilaxia da inflamação em pacientes que se submeteram a cirurgias oculares e cirurgias de extração de catarata e tratamento da dor ocular. Reação adversa muito comum: dor e irritação passageiras nos olhos, após a aplicação do medicamento. Reação adversa comum: visão borrada, conjuntivite, irite, precipitados ceráticos, hemorragia retinal, edema macular cistoide, sensação de ardor nos olhos, prurido ocular, trauma ocular, pressão intraocular, dor de cabeça. Outras reações foram observadas durante a pós comercialização de trometamol ceterolaco e podem potencialmente ocorrer: irritação ocular e ceratite ulcerativa. Também foram relatados casos de broncoespasmo ou exacerbação da asma em pacientes com hipersensibilidade conhecida a anti-inflamatórios não esteroidais, ou histórico de asma associado ao uso de trometamol ceterolaco.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Cloridrato de Duloxetina (antidepressivo), Hemitartarato de Zolpidem (hipnótico), Pregabalina (anticonvulsivante), Cloridrato de Tramadol (analgésico narcótico), Trometamol Ceterolaco (anti-inflamatório) estão registrados na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

A paciente está sendo atendida por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Cloridrato de Duloxetina, Hemitartarato de Zolpidem, Pregabalina, Cloridrato de Tramadol, Trometamol Ceterolaco não estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), não fazem parte do rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009 ou outro ato normativo do SUS. O Cloridrato de Duloxetina, Hemitartarato de Zolpidem, Pregabalina, Cloridrato de Tramadol, Trometamol Ceterolaco não foram avaliados pela CONITEC.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Município é o responsável pelo atendimento dos medicamentos da Atenção Básica e o Estado pelos medicamentos dos Protocolos Clínicos.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O SUS oferece tratamento para Dor Crônica através de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), regido pela Portaria SAS/MS nº 1083 de 02 de outubro de 2012, os medicamentos Ácido Acetilsalicílico, Dipirona, Paracetamol, Ibuprofeno, Amitriptilina,

Nortriptilina, Clomipramina, Fenitoína, Carbamazepina, Gabapentina, Ácido Valproico, Codeína, Morfina, Metadona são oferecidos aos pacientes cadastrados.

A RENAME tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos antidepressivos (Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Fluoxetina), anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio), ansiolíticos (Clonazepam solução oral, Diazepam), antipsicóticos (Clorpromazina, Haloperidol, Haloperidol Decanoato), estabilizador do humor (Carbonato de Lítio), analgésicos (Dipirona, Paracetamol), anti-inflamatório (Ibuprofeno).

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Cloridrato de Duloxetina, Hemitartarato de Zolpidem, Pregabalina, Cloridrato de Tramadol têm genérico. O Trometamol Cetorolaco comprimidos não tem genérico. Preços conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica; PMC: preço máximo ao consumidor):

- CLORIDRATO DE DULOXETINA (SANDOZ) 60 MG CÁPSULAS X 30. PF: R\$ 120,86, PMC: R\$ 167,08.
- HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM (SANDOZ) 10 MG COMPRIMIDOS X 30. PF: R\$ 52,39, PMC: R\$ 72,43.
- PREGABALINA (MERCK S/A) 75 MG CÁPSULAS X 30. PF: R\$ 66,53, PMC: R\$ 91,97.
- CLORIDRATO DE TRAMADOL (VITAMEDIC) 50 MG CÁPSULAS X 10. PF: R\$ 16,38, PMC: R\$ 22,64.
- TORAGESIC (EMS SIGMA) 10 MG COMPRIMIDO X 20. PF: R\$ 53,85, PMC: R\$ 74,44.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular;

Considerando que Cloridrato de Duloxetina, Hemitartarato de Zolpidem, Pregabalina, Cloridrato de Tramadol, Trometamol Cetorolaco não estão padronizados na RENAME;

Considerando o PCDT para Dor Crônica, Portaria SAS/MS nº 1083 de 02 de outubro de 2012, que oferece os medicamentos Ácido Acetilsalicílico, Dipirona, Paracetamol, Ibuprofeno, Amitriptilina, Nortriptilina, Clomipramina, Fenitoína, Carbamazepina, Gabapentina, Ácido Valproico, Codeína, Morfina, Metadona, sendo que a paciente não está cadastrada;

Considerando que a RENAME tem padronizado no CBAF medicamentos antidepressivos (Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Fluoxetina), anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio), ansiolíticos (Clonazepam solução oral, Diazepam), antipsicóticos (Clorpromazina, Haloperidol, Haloperidol Decanoato), estabilizador do humor (Carbonato de Lítio), analgésicos (Dipirona, Paracetamol), anti-inflamatório (Ibuprofeno);

Considerando as evidências científicas descritas no item III;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido Cloridrato de Duloxetina, Hemitartarato de Zolpidem, Pregabalina, Cloridrato de Tramadol, Trometamol Cetorolaco.