ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, térreo, Centro - Florianópolis/SC. CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 564/2018

Tecnologia: duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e cloridrato de tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg
Autor:
Processo n°:
Comarca/Subseção Judiciária:
Réu (s): Estado de Santa Catarina e Município
Processo recebido em: 17/09/2018
Nota técnica emitida em: 26/09/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de mulher, 58 anos de idade, que segundo a médica que a assiste, em 06/08/2018, (fls. 25-31) a paciente possui fibromialgia, CID10 M79.7, a qual é *"caracterizada por dor em trigger points, mãos, escápulas bilateral e recorrente há 30 anos"* (fls.26). Necessita das seguintes medicações em regime de uso contínuo: duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e cloridrato de tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg (fls. 26 a 31); sob risco de piora da dor crônica e em *trigger points*. A autora já está em uso dos medicamentos pleiteados desde 17/08/2017, acompanhada por reumatologista o qual prescreveu os medicamentos: Cymbi® 30 mg/dia (cloridrato de duloxetina), Dorene® 75 mg/dia (pregabalina) e Revange® (cloridrato de tramadol + paracetamol) se dor 8/8h moderada/forte (fls. 19). Os tratamentos oferecidos pelo SUS incluem antiinflamatórios, opioides (tramadol, codeína) e corticosteroides. Não há relatos do uso dos medicamentos disponibilizados pelo SUS, ou motivos que desabonem o seu uso. De acordo com a médica assistente, em relação a duloxetina: *"não há outra medicação no SUS com perfil farmacocinético que aumente a quantidade de serotonina e […] que regulariza o limiar da dor crônica"* (fls.26). Em relação ao medicamento pregabalina, a médica justifica o seu uso: *"age na dor neuropática crônica, atuando em fibras nervosas finas e controladores do SNC"* (fls. 28). Com relação ao "tramadol, *o metabólito L1 liga aos receptores de μ-opióide e inibição da recaptação da serotonina e norepinefrina"* (fls. 30).

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do (a) autor (a), considerando suas comorbidades, tratamentos prévios

e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P - população/problema	Fibromialgia
I - intervenção	Duloxetina, pregabalina e tramadol + paracetamol
C - controle	Amitriptilina, nortriptilina, gabapentina, clomipramina e fluoxetina
O - desfechos (*outcomes)*	Melhora da dor crônica e nos *trigger points*

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 18 de setembro de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed* e Diretrizes foram analisadas, além da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 M79.7 – Fibromialgia

A fibromialgia é um distúrbio doloroso difuso, crônico e não inflamatório, caracterizado por dor músculo-esquelética generalizada[1]. A difusão da dor relacionada com a doença envolve os sistemas nervoso central, periférico e endócrino. Além da dor, a doença pode estar associada com os seguintes sintomas: fadiga, dificuldade para dormir, disfunções cognitivas e episódios depressivos. A doença acomete principalmente mulheres de meia idade e condições clínicas incluindo traumas físicos, distúrbio do sono, palpitações, dismenorreia (cólica menstrual), endometriose, desordens autoimunes e psiquiátricas podem estar associadas com maior risco de desenvolvimento de fibromialgia[2]. O diagnóstico diferencial é clínico e baseado em: dor difusa não explicada por pelo menos 3 meses; índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e escore de severidade dos sintomas (SS) ≥ 5 ou WPI entre 3 e 6 e escore SS ≥9; pelo menos 11 pontos doloridos à palpação digital; entre outros sintomas[2].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: cloridrato de duloxetina	**Forma farmacêutica:** cápsula de liberação

	retardada
Classe terapêutica: antidepressivo	**Concentração:** 30 mg
Tempo de tratamento: indeterminado	**Posologia:** 1 comprimido
Indicação em bula[7]: Tratamento de depressão; Transtorno depressivo maior; Dor neuropática periférica diabética; Fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho em pacientes com idade superior a 40 anos; Transtorno de ansiedade generalizada[3].	
Registros: (X) ANVISA[4] (X) FDA[5] (X) EMA[6] (X) CANADÁ[7] (X) REINO UNIDO[8] (X) AUSTRÁLIA[9]	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: ( ) Não (X) Sim, qual? Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)[10].	

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[3] e receituário médico anexado aos autos (fls. 19 e 26).

DCB: pregabalina	**Forma farmacêutica:** cápsula duras
Classe terapêutica: anticonvulsivantes	**Concentração:** 75 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 1 cp/noite
Indicação em bula: Dor neuropática, Epilepsia, Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Fribromialgia[11].	
Registros: (X) ANVISA[12] (X) FDA[13] (X) EMA[14] (X) CANADÁ[15] (X) REINO UNIDO[16] (X) AUSTRÁLIA[17]	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: ( ) Não (X) Sim, qual? Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO)[10]	

Fonte: Bula profissional do medicamento[15] e receituário médico anexado aos autos (fls. 19 e 28).

DCB: cloridrato de tramadol + paracetamol	**Forma farmacêutica:** comprimido revestido de liberação prolongada
Classe terapêutica: analgésicos narcóticos	**Concentração:** 37,5 mg + 325 mg
Tempo de tratamento: indeterminado	**Posologia:** 1 comprimido 3 vezes ao dia se dor
Indicação em bula: para dores moderadas a severas de caráter agudo, sub-agudo e crônico[18].	
Registros: (X) ANVISA[19] (X) FDA[20] ( ) EMA (X) CANADÁ[21] (X) REINO UNIDO[22] (X) AUSTRÁLIA[23]	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: ( ) Não (X) Sim, qual? Controle especial (Lista C1, Receituário BRANCO em duas vias)[10]	

Fonte: Bula profissional do medicamento[18] e receituário médico anexado aos autos (fls. 19 e 30).

Cabe salientar que em âmbito nacional, foi aprovado em 2012, o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica[24]**, no qual abrange o tratamento de três tipos principais de dor: dor mista, dor neuropática (compressão de nervos e raízes) e dor nociceptiva. Como tratamento o PCDT[29] preconiza analgésicos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares, antidepressivos, opiáceos e antiepiléticos, quais sejam: ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol, ibuprofeno, clomipramina, **amitriptilina**, **nortriptilina,** fenitoína, carbamazepina, e ácido valproico (fornecidos por meio do Componente Básico de Assistência Farmacêutica – CBAF), e **gabapentina** (fornecida por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica – CEAF), desde que se atenda aos critérios de inclusão do referido PCDT, que contempla as CID10 R52.1 (dor crônica intratável) e CID10 R52.2 (outra dor crônica).

A respeito do medicamento pleiteado *duloxetina*, o PCDT da dor crônica cita que, apesar de eficaz, é similar a pregabalina (mesmo grupo farmacológico da gabapentina). Por essa razão, a ***duloxetina* não foi recomendada no Protocolo**. Em relação à **fibromialgia** (patologia que acomete a autora), o PCDT da dor crônica cita que inexiste tratamento medicamentoso significativamente eficaz para essa doença, apenas atividade física regular. Contudo, alguns pacientes podem se beneficiar com o tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão. **Sendo assim, o Protocolo não recomenda tratamento medicamentoso específico para pacientes com fibromialgia[24]**.

Estão padronizados na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) do município de Jaraguá do Sul os medicamentos cloridrato de **tramadol 50 mg e paracetamol 500 mg,** ambos na forma de comprimidos, são disponibilizados isoladamente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município mediante a apresentação de documento de identificação com foto e cartão do SUS.

Conforme a plataforma de dados sobre interações medicamentos que o Núcleo utiliza (Micromedex®) o uso concomitante de **tramadol e duloxetina** pode aumentar o risco de **síndrome serotoninérgica,** caracterizada por ser uma reação adversa potencialmente fatal que apresenta-se como uma tríade de sintomas: mudança do status mental, anormalidades neuromusculares e hiperatividade autonômica[25]. A retirada do medicamento e o tratamento de suporte nestes casos é indicado.

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Em 2017, Kia e Choy **revisaram as diretrizes internacionais mais recentes para o manejo da fibromialgia, com enfoque particular nos agentes farmacológicos.** Foram analisados os guias mais recentes da *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2016), *Canadian Pain Society* (2012) e *The Association of the Scientific Medical Societes in Germany* (AWMF) (2012). Os três guias avaliados recomendam fortemente que o tratamento inicial deve envolver a educação do paciente, bem como o foco em terapias não farmacológicas (por exemplo, atividade física e terapias psicológicas). Em pacientes não responsivos, terapias farmacológicas devem ser adicionadas, especialmente àquelas com distúrbios do sono ou do humor. A EULAR 2016 recomenda o uso de duloxetina, pregabalina ou tramadol (em combinação com paracetamol) em dor intensa, e que amitriptilina, ciclobenzaprina ou pregabalina devem ser considerados, à noite, para problemas de sono. As diretrizes da AWMF (2012) recomendam a amitriptilina como tratamento farmacológico de primeira linha e a duloxetina como de segunda linha, para pacientes que não toleram a amitriptilina e apresentam transtorno depressivo concomitante. Em relação à duloxetina, os três guias recomendam a dose de 60 mg/dia para pacientes com fibromialgia e desordem depressiva, com ou sem desordem de ansiedade generalizada. Além disso, os guias destacam que a dose e a duração da terapia com duloxetina são guiadas pela resposta do paciente e pelo perfil de efeitos colaterais. Entretanto, doses de 20–30 mg/dia não se mostraram eficazes e nenhuma diferença foi encontrada entre as doses 60 mg/dia e 120 mg/dia. **Os autores concluíram que uma abordagem individualizada é necessária para o tratamento da fibromialgia e que a terapia farmacológica deve ser considerada adjuvante à terapia não farmacológica. Ademais, quando esta for necessária, ela deve ser direcionada especificamente para os sintomas específicos da doença, e se nenhuma melhora for observada após um período razoável, deve ser descontinuada. Também é importante observar os riscos de efeitos colaterais desses medicamentos, geralmente observados[26].**

Thorpe e colaboradores, em 2018, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, na base de dados Cochrane, com o **objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da farmacoterapia combinada comparada a monoterapia, para o tratamento da fibromialgia em pacientes adultos.** Após os critérios de inclusão e exclusão estabelecido, um total de 16 estudos, com 1.474 pacientes foram utilizados. Os desfechos avaliados foram: alívio da dor relatado pelos participantes em 30% a 50% ou mais; impressão global da mudança na clínica do paciente; retirada do medicamento (falta

de eficácia, eventos adversos); participantes que experimentam qualquer evento adverso; eventos adversos graves e eventos adversos específicos. Como resultados evidenciados, a avaliação GRADE demonstrou qualidade muito baixa na qualidade geral dos estudos avaliados. Para três estudos que encontraram evidências, a farmacoterapia combinada: **melatonina e amitriptilina, fluoxetina e amitriptilina e pregabalina e duloxetina (caso da autora)** foi melhor quando comparada a monoterapia. Eventos adversos vivenciados pelos participantes não foram graves, e onde eles foram relatados (em 12 dos 16 estudos), todos os participantes experimentaram náusea, tontura, sonolência e dor de cabeça, independentemente do tratamento. Cabe salientar que apenas um estudo avaliou o efeito da combinação **tramadol + paracetamol** (medicamento pleiteado) ***versus* placebo** na redução da dor relacionada a fibromialgia. Dos 315 participantes, 56% destes abandonaram o estudo comprometendo assim a avaliação final. Os autores avaliaram o tratamento como moderadamente eficaz na redução da dor e dor relacionada a fibromialgia, contudo este resultado foi contestado por outro autor em 2012, o qual apontou uma possível superestimação dos efeitos do tratamento conduzido no referido estudo. **Como conclusão, existem poucos ensaios de alta qualidade comparando farmacoterapia combinada com monoterapia para fibromialgia, consequentemente limitando evidências para apoiar ou refutar o uso de farmacoterapia combinada para fibromialgia[27].**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o caso concreto da autora e os dados de saúde baseada em evidências obtidos nas plataformas que o Núcleo utiliza, segundo os mesmos a combinação duloxetina e pregabalina pode ser considerada eficaz no tratamento da fibromialgia. Em relação a associação com tramadol + paracetamol existe pouca evidencia robusta acerca da eficácia deste tratamento, ficando tal combinação indicada apenas para casos severos e refratários. Cabe ressaltar, que os medicamentos tramadol e paracetamol encontram-se disponibilizados de forma isolada na Unidade Básica de Saúde do município da autora. Entretanto, não ficou claro para o Núcleo se as alternativas disponíveis no SUS, tais como amitriptilina, nortriptilina ou gabapentina, já foram utilizadas pela autora ou quais os motivos que desabonaram ou contraindiquem seu uso. Da mesma forma, não há relato quanto as terapias não farmacológicas atualmente adotadas, sendo que o sucesso do tratamento depende efetivamente de medidas como a fisioterapia, exercícios físicos e tratamento psicoterapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Plataforma Saúde Baseada em Evidências do Ministério da Saúde – Plataforma Dynamed. Disponível em: http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116339/Fibromyalgia. Acesso em:18/09/2018.
2.UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?source=search_result&search=gabapentinoid&selectedTitle=5~150#H352171902. Acesso em: 18/09/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Restiva. Bulário do medicamento Velija®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23147642017&pIdAnexo=10309225. Acesso em 18/09/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro do medicamento Velija®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351454254201174/?nomeProduto=velija. Acesso em: 18/09/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=090669. Acesso em:18/09/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004000/WC500180946.pdf. Acesso em: 18/09/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=275&query=duloxetine. Acesso em: 18/09/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.7450.pdf. Acesso em: 18/09/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2013-CMI-01538-1&d=20180523161146224483. Acesso em: 18/09/2018.
10. Brasil. Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf. Acesso em: 18/09/2018.
11.Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Bulário do medicamento Lyrica®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1789042018&pIdAnexo=10478205. Acesso em: 18/09/2018.
12.Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro do medicamento Lyrica®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=lyrica. Acesso em:18/09/2018.
13. Estados Unidos. Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=207883. Acesso em:18/09/2018.
14. União Europeia. European Medicines Agency EMA. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1762/smpc. Acesso em: 18/09/2018.
15.Canadá. Health Canada. Disponpivel em: https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en Acesso em:18/09/2018.
16. Reino Unido. Eletronic Medicine Compendium. EMC. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/ Acesso em 18/09/2018.
17. Austrália. Terapeutics Goods Administration TGA. Disponível em: https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg Acesso em: 18/09/2018.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Restiva. Bulário do medicamento. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10647412017&pIdAnexo=7105517. Acesso em 18/09/2018.
19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro do medicamento. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=tramadol%20paracetamol. Acesso em: 18/09/2018.
20. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=076475. Acesso em: 18/09/2018.
21. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3387&query=tramadol. Acesso em: 18/09/2018.
22. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6630/smpc. Acesso em:18/09/2018.
23. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=293801. Acesso em: 18/09/2018.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf. Acesso em: 18/092018.
25.Plataforma Micromedex® Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults. Acesso em: 18/09/2018.
26.Kia S.; Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines, 2017.
27.Thorpe et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2018.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015