

NOTA TÉCNICA 3498IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Juizado Especial da Fazenda Pública - 1º UJ - 1º JD

COMARCA: Ipatinga

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 43 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Alprazolam 2 mg, Stelazine 2 mg, Velija 60 mg, Insit 50 mg, Mirtax 5 mg, Revange, Donaren Retard 150 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): F31, M79-7

FINALIDADE / INDICAÇÃO:

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG- 41289 e CRM-MG 51310

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003498

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) O tratamento indicado é apto para os fins propostos? 2) Os medicamentos pretendidos são fornecidos pelo SUS? 3) Qual a competência administrativa para o fornecimento dos medicamentos (União, Estado ou Município)? 4) Todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? Em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado levando em conta as demais condições clínicas da paciente? 5) Outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

No relatório médico de 28/02/2022 assinado pelo CRM 41289 relata F31 e solicita quetiapina, topiramato, alprazolam, velija. Stelazine 2 mg. O relatório médico de 11/04/2022 assinado pelo CRM-MG 51310 relata M79-7 e solicita Velija 60mg, Insit 50mg, Mirtax 5mg, Revange, Donaren Retard 150mg

DADOS DE LITERATURA COPILADOS

Os brasileiros que sofrem Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) contam com a linha completa de tratamento para a doença após a incorporação dos medicamentos Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona. A publicação do primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que servirá como guia para a orientação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento desses doentes. Segundo estimativas de associações de pacientes, o transtorno pode afetar até dois milhões de brasileiros.

Os medicamentos incorporados servem para o tratamento dos sintomas associados à doença, caracterizada por alterações de humor – fases de depressão e euforia (mania). Além disso, auxiliam na prevenção dos diferentes estágios dos episódios de mania e depressão, sintomas clássicos da doença. A estimativa é que, já em 2015, cerca de 270 mil pessoas sejam atendidas com esse novo tratamento, e a previsão é que esse número chegue a 330 mil em 2019.

Estima-se que os pacientes diagnosticados com transtorno bipolar podem desenvolver mais de 10 episódios de mania e de depressão durante toda a vida. A duração das crises e dos intervalos entre elas em geral se estabiliza após a quarta ou quinta crises. Frequentemente, o intervalo entre os primeiro e segundo episódios pode durar cinco anos ou mais, embora 50% dos pacientes possam apresentar outra crise maníaca 2 anos após sua crise inicial.

“O transtorno bipolar pode se apresentar em diferentes graus, do mais leve ao mais grave, por isso é importante promover o diagnóstico correto e o acesso ao melhor tratamento existente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas PCDT) destinado para a orientação sobre diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos doentes que é fundamental para a ampliação do acesso aos tratamentos.

Por acometerem adultos jovens e por se tratar de doença crônica de longa evolução que prejudica os aspectos familiar, social e profissional dos doentes, o tratamento é muito importante para garantir a qualidade de vida das pessoas das famílias e da sociedade.

“Esse protocolo vai orientar os médicos no SUS a prescreverem os medicamentos combinados de acordo com o quadro clínico do paciente com o objetivo de conseguir o melhor resultado possível no tratamento do transtorno bipolar. Além das pessoas terem acesso aos medicamentos de maneira facilitada, os pacientes passam a contar com um protocolo padrão feito com base em evidências científicas disponíveis e consultando especialistas de forma a ter uma padronização do tratamento desse transtorno”, explica o secretário.

Para a inclusão de qualquer medicamento no SUS, é necessário que sejam obedecidas às regras da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), que garantem a proteção do cidadão quanto ao uso e eficácia do medicamento, por meio da comprovação da evidência clínica consolidada e o custo-efetividade dos produtos. Após a incorporação, o medicamento ou tecnologia pode levar até 180 dias para estar disponível ao paciente.

MEDICAMENTOS INCORPORADOS

CLOZAPINA	Medicamento indicado para tratamento de esquizofrenia resistente ao tratamento; risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou distúrbio esquizoafetivo; e psicose durante a doença de Parkinson.
LAMOTRIGINA	Indicado para prevenir episódios de alteração do humor, especialmente episódios depressivos.
OLANZAPINA	Indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do TAB (com ou sem sintomas psi-

	cóticos e com ou sem ciclagem rápida) e para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no TAB
QUETIAPINA	Indicado como adjuvante no tratamento dos episódios de mania, depressão, manutenção do transtorno afetivo bipolar I (episódio maníaco, misto ou depressivo) em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato, e como monoterapia no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos)
RISPERIDONA	Indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I.

O Ministério da Saúde incorporou os medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para o tratamento do transtorno bipolar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona são remédios usados para outros fins na rede pública, mas devem estar disponíveis também para esse transtorno afetivo. A expectativa é que em 2015 cerca de 270 mil pessoas sejam beneficiadas com o tratamento. O investimento este ano será de cerca de R\$ 90 milhões com os medicamentos.

Fibromialgia

O que é a dor neuropática e a fibromialgia? A dor neuropática é um tipo de dor crônica, ou seja, sensação desagradável que persiste por um período igual ou superior a três meses, com origem em lesões no sistema nervoso. O sistema nervoso está relacionado com a captação, interpreta-

ção e resposta a estímulos, dentre eles a percepção da dor. Quando ocorre alguma lesão nessa estrutura, seja no sistema nervoso central (cérebro e medula) ou no sistema nervoso periférico (nervos e gânglios), a percepção da dor passa a não funcionar adequadamente, o que causa a sensação mesmo na ausência de ferimentos ou doenças. Essas lesões no sistema nervoso podem ter origem em consequências de diversas condições clínicas, como acidente vascular cerebral, diabetes melito, herpes zóster, esclerose múltipla, câncer, entre outras. Estima-se que entre 7% e 8% da população em geral tenha dor neuropática e essa taxa é mais alta entre pessoas com diabetes (entre 16% e 26%), com câncer (aproximadamente 11%) e após infecção por herpes zoster (entre 8% e 19%). É uma condição de saúde mais frequente em mulheres do que em homens e é mais presente em pessoas com 50 anos ou mais de idade. O diagnóstico da dor neuropática é realizado por meio de testes físicos e pela investigação do histórico do paciente. As principais sensações dolorosas relatadas pelos pacientes da dor neuropática são: dor ao toque, dor intensa, queimação, formigamento, diminuição da sensibilidade ao frio ou ao calor e sensações de choque. As áreas do corpo mais afetadas são a parte inferior das costas e membros inferiores, pescoço e membros superiores. Já a fibromialgia, que também é considerada um tipo de dor crônica, é caracterizada por dores que se espalham por várias partes do corpo, fadiga, distúrbios do sono, ansiedade e alterações de memória e de atenção. Apesar de não existir uma causa conhecida, suspeita-se que a doença seja provocada por fatores genéticos, neurológicos, psicológicos ou imunológicos. Por ser a dor um sintoma predominante na fibromialgia, os pacientes relatam redução significativa na qualidade de vida e na capacidade de realizar atividades comuns do dia a dia. Ela pode ser classificada em primária (onde nenhuma outra causa de dor é encontrada, sendo a forma mais comum), secundária (quando há outra causa de dor) e juvenil (atinge crianças e adolescentes). O diagnóstico da fibromialgia é apenas clínico, baseia-se principalmente na exclusão de outras doenças

que provocam os mesmos sintomas. Estudos indicam que 2% da população mundial apresentam essa doença. Como os pacientes com dor neuropática e com fibromialgia são tratados no SUS? De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica vigente para o tratamento da dor neuropática, publicado em 2012, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (que normalizam as funções do sistema nervoso central) e antiepiléticos (que diminuem a ação rápida e excessiva dos neurônios) como opções iniciais. No caso da ausência de respostas à ação desses medicamentos, é indicado o uso de opióides (medicamentos que também atuam no sistema nervoso, com o objetivo específico do alívio da dor). Quanto ao tratamento da fibromialgia, o PCDT da Dor Crônica não recomenda nenhum tratamento medicamentoso. A única orientação específica é para a prática de exercícios físicos regulares. Medicamento analisado: duloxetina

Medicamento analisado: duloxetina A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) solicitou à Conitec incorporação da duloxetina para o tratamento da dor crônica neuropática e da fibromialgia, no âmbito do SUS. O cloridrato de duloxetina apresenta registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e atualmente é indicado para o tratamento da dor neuropática associada à diabetes melito e para o tratamento da fibromialgia, assim como para o tratamento de transtorno depressivo maior, estados de dor crônica associados à dor lombar crônica, estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho e transtorno de ansiedade generalizada. O medicamento exerce uma atividade inibidora da recaptção de serotonina e noradrenalina, ou seja, age normalizando as substâncias presentes no sistema nervoso responsáveis pela percepção da dor. As evidências científicas indicam que não há diferença significativa entre os resultados de eficácia e segurança encontrados com o uso da duloxetina em comparação ao uso da amitriptilina, da clomioramina, da fluoxetina e da nortriptilina para o tratamento da fibromialgia, da dor neuropática associada à diabetes melito ou da dor neuropática causada por lesão no sistema ner-

vosos. Além disso, a qualidade dos estudos foi considerada baixa. A avaliação econômica sobre a incorporação da duloxetina, no âmbito do SUS, identificou que existiria um aumento anual aproximado de R\$ 665,00 por paciente em comparação com o medicamento clomipramina, e um aumento anual aproximado de R\$ 1.375,00 por paciente em comparação com o medicamento fluoxetina. Ambos os medicamentos, clomipramina e fluoxetina, são atualmente disponibilizados pelo SUS

Com relação ao impacto orçamentário, estima-se que o custo para esta incorporação, ao final de cinco anos, seria de aproximadamente R\$ 101 milhões a R\$ 278 milhões para o tratamento da dor neuropática e de R\$ 379 milhões a R\$ 757 milhões para o tratamento da fibromialgia, a depender da população elegível para a utilização deste medicamento e das posologias recomendadas para sua utilização, visto que ainda existem incertezas com relação a estes fatores. Recomendação final da Conitec Durante a 99ª reunião ordinária da Conitec, realizada nos dias 30 de junho e 01 de julho de 2021, o Plenário recomendou por unanimidade a não incorporação da duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia no SUS. Os membros de Plenário entenderam que não houve argumentações suficientes na consulta pública que justificasse a alteração da recomendação inicial. Decisão final Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação da duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia no âmbito do SUS. O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível :

<http://conitec.gov.br/>

DOR CRÔNICA PDCT NO SUS (dados compilados)

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial (1,2). A dor pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 30 dias), sendo classifi-

cada segundo seu mecanismo fisiopatológico em três tipos: a) dor de predomínio nociceptivo, b) dor de predomínio neuropático e c) dor mista. A dor de predomínio nociceptivo, ou simplesmente dor nociceptiva, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (3) e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou antiinflamatórios não esteroides (AINES). Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo mais bem compreendida como resultado da ativação anormal da via da dor ou nociceptiva (1,2). Contrariamente à dor nociceptiva, a dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais (paracetamol, dipirona, AINES, opioides fracos) (2). O tipo de dor mais frequente na prática clínica é o misto. Um exemplo de dor mista é a radiculopatia ou a dor devida ao câncer (“oncológica”), casos em que não há somente compressão de nervos e raízes (gerando dor neuropática), mas também de ossos, facetas, articulações e ligamentos (estruturas musculoesqueléticas), gerando dor nociceptiva (2). Para os três tipos de dor crônica duas estratégias de tratamento são propostas: “Degraus da Dor Nociceptiva e Mista” e “Dor Neuropática”. Adicionalmente será abordado o tratamento de outras duas causas de dor de alta prevalência e impacto no sistema de saúde: dor miofascial e dor fibromiálgica, ambas de fisiopatologia ainda pouco conhecida. Inexistem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência de dor crônica. Dados norteamericanos mostram que 31% da população têm dor crônica, acarretando incapacidade total ou parcial em 75% dos casos (4).

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10) -R 52.1 Dor crônica intratável -R 52.2 Outra dor crônica 4 DIAGNÓSTICO

4.1 ESCALAS DE DOR -Intensidade Apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA) ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo

o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável. -Tipo A escala de dor Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS (ver o Apêndice) é um instrumento capaz de distinguir com boa confiabilidade uma dor de predomínio nociceptivo, neuropático ou misto (5), já existindo validação para o português do Brasil (6). A escala vai de 0 a 24 pontos e consta de duas seções: uma que explora os aspectos qualitativos e outra os aspectos sensitivos da dor.

4.2 DIAGNÓSTICO DAS DORES NOCICEPTIVA, NEUROPÁTICA E MISTA A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável (osteoartrose, artrite reumatoide, fratura e rigidez muscular na dor lombar inespecífica, etc.). Na escala de dor LANSS, esse tipo de dor corresponde a escores inferiores a 8 pontos. A dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. Para esse tipo de dor são fundamentais a presença de descritores verbais característicos (queimação, agulhadas, dormências), uma distribuição anatômica plausível e uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia (7). Na escala de dor LANSS, os escores são superiores a 16 pontos. A dor mista é a dor com escore entre 8 e 16 pontos na escala de dor LANSS, indicando lesão simultânea de nervos e tecidos adjacentes, como ocorre na gênese da dor oncológica, dor ciática e síndrome do túnel do carpo.

4.3 DIAGNÓSTICO DE OUTROS TIPOS DE DOR: DOR MIOFASCIAL E FIBROMIÁLGICA Em razão da grande prevalência e da dificuldade de classificação dos tipos de dor nociceptiva ou neuropática, as dores miofascial e fibromiálgica serão apresentadas separadamente. A síndrome da dor miofascial é uma condição caracterizada pela presença de ponto-gatilho, com uma prevalência de cerca de 30% em pacientes ambulatoriais (8). Acredita-se ser causada pela atividade dos pontos-gatilho distribuídos ao longo de músculos vulneráveis. O diagnóstico da síndrome miofascial é estabelecido com base em pelo menos um dos seguintes critérios: a) sensibilidade aumentada sobre um ponto de espessamento muscular, b) resposta muscular local à manipulação do ponto-gatilho, c) dor

referida, d) reprodução da dor usual, e) restrição de amplitude de movimento, f) fraqueza sem atrofia ou g) sintomas autonômicos associados (9). A fibromialgia (10) é uma condição que se estima ocorrer em 8% na população geral e é marcada por dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, tais como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos. O diagnóstico deve ser considerado quando houver 11 dos 18 locais esperados de pontos musculares dolorosos (região suboccipital, cervical lateral, ponto médio da borda superior do trapézio, região supraescapular, junção condrocostal da segunda costela, epicôndilo lateral, região glútea laterossuperior, região do trocânter maior e região medial acima do joelho) e outras condições clínicas forem excluídas, tais como doenças reumáticas e distúrbios primários do sono. Síndrome da fadiga crônica, síndrome do cólon irritable ou bexiga irritable, cistite intersticial e disfunção da articulação temporomandibular são transtornos que comumente acompanham pacientes fibromiálgicos. Em função da maior ocorrência em mulheres, acredita-se haver mecanismos hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença (10).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com dor de intensidade superior a 4 na escala EVA (dor relevante) e com duração superior a 30 dias (dor crônica). Também devem ser apresentados os escores da escala de dor LANSS para definição do tipo. Para uso de opioides, os pacientes deverão ser refratários aos demais fármacos, conforme escalonamento definido neste Protocolo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos nele preconizados.

7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO ADJUVANTE Antidepressivos Os pacientes com dor crônica frequentemente sofrem de depressão esta condição deve ser prontamente tratada (11,12, 13). **Relaxantes Musculares** Os fármacos relaxantes musculares podem ser utilizados apenas por curto período em casos de dor crônica agudizada (14). O uso crônico é, portanto, desacon-

selhado. Diazepam, por exemplo, foi igualmente eficaz à acupuntura no tratamento da dor aguda de pacientes com osteoartrose (15). Em relevante meta-análise, foram reunidos 30 ensaios clínicos randomizados, dos quais 23 apresentavam excelente qualidade, incluindo relaxantes musculares benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos no tratamento da lombalgia aguda (14). Ao final, os autores concluíram que todos os tipos de relaxantes musculares foram superiores ao placebo no alívio agudo da lombalgia, apresentando um risco relativo de 0,80 (IC 95%; 0,71-0,89) para ocorrência de dor entre 2-4 e 0,49 (IC 95%; 0,25-0,95) para eficácia global. No entanto, os efeitos adversos foram frequentes, especialmente sonolência e tontura (RR= 2,04; IC 95%; 1,23-3,37), inviabilizando seu uso por longo prazo. Conseqüentemente, relaxantes musculares são desaconselhados nos casos de dor crônica.

7.2 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO A maioria dos pacientes com dor nociceptiva e fibromialgia beneficia-se da prática regular de exercícios físicos, conforme ensaios clínicos bem conduzidos (16-18). Uma meta-análise concluiu que terapia cognitiva comportamental, massagem, reabilitação e calor local são alternativas eficazes no tratamento de dores musculares ou nociceptivas (19). Com relação à dor neuropática, há evidência sugerindo benefício da atividade física em pacientes pré-diabéticos (20). Nos casos de dor miofascial, apesar de haver ensaios clínicos preconizando o uso de AINES e relaxantes musculares (21, 22), a prática de acupuntura e agulhamento a seco sobre os pontos-gatilho é eficaz (23, 24), além da atividade física regular já comentada anteriormente. Outras condições que, conforme meta-análises, se beneficiam com a prática de acupuntura são osteoartrite (25) e dor muscular crônica (26). Nesta última condição, portanto, os analgésicos comuns e os AINES estão indicados somente em casos de dor crônica agudizada, não como tratamento de manutenção. Assim, atividade física regular, terapia cognitiva comportamental, terapia com calor local ou fisioterapia podem ser utilizadas em pacientes com to-

dos os tipos de dor (nociceptiva, neuropática ou mista) conforme a capacidade física do doente e sob supervisão de profissional habilitado.

7.3 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO O tratamento das dores nociceptiva e mista deve respeitar a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) (27) de escalonamento (Degraus da Escada Analgésica, a seguir), que inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opioides (fracos e fortes). Dentro de uma mesma classe inexistem superioridade de um fármaco sobre o outro (19). Em algumas situações de dor oncológica, caso haja lesão concomitante de estruturas do sistema nervoso (por exemplo, o plexo braquial) e escores elevados na escala de dor LANSS (dor mista ou neuropática), medicamentos para dor neuropática podem ser utilizados. Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (OMS, 2009) (27)

D EGRAU FÁRMACOS

1 Analgésicos e 1 anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*
2 Analgésicos e anti 2 -inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fracos
3 Analgésicos e anti 3 -inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fortes

*Fármacos destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares). **OBSERVAÇÃO:** O tratamento será considerado ineficaz, ou seja, haverá passagem para o degrau seguinte, caso os analgésicos não atenuem os sintomas de forma esperada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada. A base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (28), sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. A primeira escolha, portanto, para os casos de dor neuropática, são os medicamentos antidepressivos tricíclicos, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepilépticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência (28):

1. Antidepressivos tricíclicos
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina

4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina

Inexiste tratamento medicamentoso significativamente eficaz para fibromialgia, apenas atividade física regular (16). Contudo, alguns pacientes se beneficiam do uso de tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão (28). A pregabalina foi apontada como alternativa medicamentosa para esses pacientes (29). No entanto, o estudo mais importante que avaliou o papel deste medicamento nessa doença (287 pacientes no grupo placebo e 279 no grupo pregabalina) teve apenas 6 meses de seguimento, com 17% de abandono por ocorrência de efeitos colaterais, tais como sonolência e problemas cognitivos decorrentes do uso do medicamento (30). Outro estudo observou elevada ocorrência de disfunção cognitiva relacionada às doses usualmente prescritas para pacientes com fibromialgia (31), não permitindo recomendar seu uso. Uma vez que o medicamento não foi comparado com práticas não medicamentosas sabidamente eficazes, este Protocolo não recomenda tratamento medicamentoso específico para pacientes com fibromialgia. As recomendações de tratamento não medicamentoso da fibromialgia aplicam-se a pacientes com síndrome miofascial (Ver seção 7.2). Analgésicos A dipirona é um analgésico eficaz no tratamento de dores miofasciais e viscerais agudas, tais como dor pós-operatória, cólica renal e dor de cabeça, conforme meta-análises (32-36). Cabe salientar que em nenhum dos estudos incluídos nessas meta-análises houve relato de agranulocitose, motivo de proibição do uso da dipirona em alguns países. Dois estudos avaliaram o papel deste medicamento no controle da dor oncológica. No primeiro deles, os autores (35) compararam o uso de dipirona em doses distintas (1 e 2 g) de 8/8 h versus morfina (10 mg) de 4/4 h em um ensaio clínico randomizado e duplocego. Cento e vinte e um pacientes foram alocados para 7 dias de tratamento. Ao final do estudo, não houve diferença de eficácia entre os três grupos, embora tenha havido melhor tolerabilidade no grupo de dipirona 1 g 3x/dia. Mais recentemente, um estudo brasileiro (36), por meio de delineamento cruzado, comparou dois

grupos de pacientes com dor oncológica: morfina (10 mg) de 4/4 h mais dipirona (500 mg) de 6/6 h versus morfina (10 mg) de 4/4 h mais placebo. Após 48 horas, os autores concluíram haver benefício do uso de dipirona como adjuvante à morfina. O paracetamol pode ser utilizado para a analgesia da maior parte das síndromes dolorosas. Várias meta-análises têm sido produzidas nos últimos anos, ressaltando o papel deste fármaco no alívio

da dor devida a osteoartrite (37). Ele é eficaz nas dores pós-operatórias (38), especialmente quando associado a AINES (39). No entanto, não há evidência significativa de seu papel no alívio da dor lombar inespecífica (40) ou da dor neuropática (41). Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) Todos os AINES são igualmente eficazes no alívio da dor lombar crônica (42), sendo em geral superiores ao paracetamol no tratamento da dor devida a osteoartrose (43). Conforme meta-análise envolvendo 42 ensaios clínicos e 3.084 pacientes (44), a dor oncológica também é eficazmente tratada com AINES. Nas dores nociceptivas crônicas em geral, o ibuprofeno é tão ou mais eficaz do que paracetamol (45). Evidências científicas de excelente qualidade afirmam grande eficácia do fármaco (200-400 mg/dia) no controle da dor pós-operatória (46). Uma meta-análise envolvendo 1.545 pacientes concluiu não haver diferença de eficácia analgésica entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e três diferentes AINES nos pacientes com dor oncológica (47). Neste mesmo documento, foi observada a equivalência entre AAS e opioides fracos em alguns dos estudos selecionados. Antidepressivos Uma meta-análise elaborada por Urquhart e colaboradores (48) 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 (49). 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 recaptação 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 (49-51). A duloxetina, um inibidor da recaptação da serotonina, apesar de eficaz (52), é similar a pregabalina (53) e não foi comparada com outros antidepressivos dessa mesma classe, como a fluoxetina. Por tal razão, a duloxetina não é recomendada neste Protocolo. Para avaliar o papel da amitriptilina no tratamento da dor por esforço repetitivo de braço (dor nociceptiva), foram alocados 118 pacientes para receber amitriptilina (25 mg) ou placebo (54). Ao cabo de um mês não houve diferença nos valores de dor na EVA nos dois grupos. Na dor neuropática, o papel de amitriptilina é mais claro, havendo ensaios clínicos randomizados comparando este fármaco com a gabapentina (55) e pregabalina (56). Em ambos os estudos, a amitriptilina foi superior a placebo e comparável aos demais medicamentos no alívio da dor. Trinta e três pacientes com neuralgia pós-herpética foram randomizados para receber amitriptilina ou nortriptilina (57). Ao final do estudo, não houve diferenças significativas entre os dois grupos com respeito a valores de dor na EVA, preferência do fármaco ou incapacidade laboral. Contudo, os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com amitriptilina, mas não o suficiente para abandono do tratamento. A nortriptilina também foi avaliada contra placebo na dor neuropática central, condição em que foi significativamente superior no alívio dos sintomas (58). Setenta e oito pacientes com dor lombar foram selecionados para receber nortriptilina ou placebo por oito semanas (59). Apesar de não haver diferenças significativas nos escores de qualidade de vida e depressão, a intensidade da dor foi menor no grupo da nortriptilina (redução de 22% versus 9%). No entanto, 21 pacientes do grupo da nortriptilina abandonaram o tratamento em função dos efeitos adversos anticolinérgicos, tais como boca seca e retenção urinária. Por fim, outro trabalho (60) comparou a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (nortriptilina ou desipramina) versus opioides (morfina ou metadona) nos pacientes com neuralgia pós-herpética em ensaio randomiza-

do, duplo-cego e cruzado. Após oito semanas de tratamento envolvendo 55 pacientes, ambas as classes de medicamentos foram superiores a placebo e similares entre si na redução da valoração dada à dor na EVA. Da mesma forma, os efeitos sobre a cognição foram semelhantes, ocorrendo de forma leve. Conseqüentemente, nortriptilina e amitriptilina podem ser utilizadas intercambiavelmente. Um estudo sueco comparou o uso de clomipramina versus maprotilina no controle da dor idiopática em 70 pacientes por seis semanas em delineamento duplo-cego (61). Ao final do estudo, houve melhora significativa dos escores dor, tristeza, sono, ideias suicidas, inibição emocional e irritabilidade favorecendo o grupo da clomipramina, assim como a melhora global (63% versus 36%). Porém, 8 pacientes abandonaram o tratamento no grupo da clomipramina por efeitos anticolinérgicos (boca seca e sudorese). A clomipramina também foi eficaz no tratamento da dor ciática (dor do tipo mista) ao ser comparada com placebo em 68 pacientes, embora tendo ocorrido abandono de 25% dos pacientes atribuído a efeitos adversos do medicamento (62). Em função do perfil de efeitos adversos, recomenda-se o uso preferencial de nortriptilina e amitriptilina em casos de dor neuropática. A fluoxetina (20 mg/dia) foi testada versus amitriptilina (50-75 mg/dia) em 40 pacientes com dor lombar crônica sem depressão por meio de delineamento duplo-cego (50). Após seis semanas, 82% dos pacientes obtiveram alívio de bom a moderado da dor no grupo da amitriptilina em comparação com 77% do grupo da fluoxetina ($p > 0,5$). Um ensaio clínico duplo-cego (51) comparou o papel de desipramina, amitriptilina e fluoxetina no tratamento da dor neuropática relacionada à infecção por herpes-zóster. Quarenta e sete pacientes foram randomizados para receber um dos três tratamentos, nas seguintes doses máximas: 150 mg/dia de desipramina, 150 mg/dia de amitriptilina e 60 mg/dia de fluoxetina. Após 6 semanas, 81% dos pacientes completaram o estudo. Não houve diferença significativa entre a ação analgésica dos três medicamentos, havendo uma redução de pelo menos 50% da intensidade da dor em aproximadamente 40% dos pacientes. Por fim, um estudo randomizado, duplo cego e cru-

zado comparou o efeito da desipramina, amitriptilina e fluoxetina no alívio da dor neuropática diabética (13). Cinquenta e sete pacientes foram randomizados para receber um desses fármacos ou placebo. As doses diárias médias foram de 111 mg para a desipramina, de 105 mg para a amitriptilina e de 40 mg para a fluoxetina. Houve alívio em 74% do grupo da amitriptilina, em 61% do grupo da desipramina, em 48% do grupo da fluoxetina e em 41% do grupo placebo. A amitriptilina e desipramina foram superiores a placebo. A fluoxetina foi significativamente benéfica apenas no subgrupo de pacientes com sintomas depressivos associados. Assim sendo, fluoxetina não é recomendada neste Protocolo.

Antiepilépticos

Uma meta-análise abrangente foi realizada para avaliar o papel dos fármacos anticonvulsivantes no controle da dor neuropática aguda e crônica (63). Vinte e três trabalhos foram elegíveis, totalizando 1.074 pacientes. O único estudo contra placebo na dor aguda não encontrou nenhum efeito para o ácido valproico. Três estudos de carbamazepina controlados contra placebo na neuropatia trigeminal apresentaram um NNT combinado de 2,5 (IC 95%; 2-3,4) para alívio da dor em 50%. Um estudo controlado contra placebo de gabapentina na dor pós-herpética apresentou um NNT de 3,2 (IC 95%; 2,4- 5,0). Na neuropatia diabética, os NNTs foram os seguintes: 2,3 para carbamazepina (IC 1,6-3,8), 3,8 para gabapentina (IC 2,4-8,7) e 2,1 para fenitoína (IC 1,5-3,6). Não houve diferença significativa entre carbamazepina e gabapentina no controle da dor neuropática crônica. Para efeitos adversos relevantes, o NNH (número necessário para evitar o dano) não foi significativo para nenhum dos fármacos quando comparados com placebo, indicando bom perfil de efeitos adversos (sonolência principalmente) de todos os medicamentos avaliados. Quarenta e três pacientes diabéticos foram avaliados em um estudo randomizado e duplo-cego para receber ácido valproico contra placebo para controle da dor neuropática (64). Ao final de três meses, houve melhora significativa dos escores de dor na EVA no grupo tratado com ácido valproico. O medicamento foi bem tolerado, não havendo aumentos significativos dos níveis das enzimas hepáticas. O uso de fenitoína tanto por via

oral (63) quanto por via intravenosa (65) é eficaz no controle da dor neuropática. Tais achados são corroborados por meta-análise envolvendo diversos anticonvulsivantes em que foi calculado um NNT de 2,6 para alívio da dor em 50% (66). Doze ensaios clínicos (404 pacientes) foram incluídos em uma meta-análise (63) que concluiu haver eficácia da carbamazepina para dor trigeminal (modelo de dor neuropática) com um NNT de 2,5 (IC 95%; 2,0-3,4). No entanto o NNH foi de 3,7 (IC 95%; 2,4-7,8) para efeitos adversos menores, tais como sonolência e discreto aumento dos níveis das enzimas hepáticas. A gabapentina é comprovadamente eficaz no tratamento da dor neuropática, conforme vários ensaios clínicos randomizados controlados bem conduzidos (67-71). Uma meta-análise comparando gabapentina, pregabalina e duloxetina confirmou a eficácia na dor neuropática do primeiro medicamento, embora não tenha havido diferenças entre eles em termos de efeitos adversos (72). Em outro estudo (63) também não foram encontradas diferenças significativas entre gabapentina e carbamazepina. Um trabalho de 1999 (55) comparou a gabapentina com a amitriptilina em 25 pacientes com dor neuropática em ensaio duplo-cego e cruzado. Ao final de seis semanas, não foi verificada diferença estatisticamente significativa de eficácia no controle desse tipo de dor entre os grupos, que utilizaram doses médias de 1.565 mg/dia de gabapentina e de 59 mg/dia de amitriptilina. Com relação à ocorrência de efeitos adversos, da mesma forma não houve diferença significativa entre os grupos, com exceção de um maior percentual de pacientes com ganho de peso no grupo da amitriptilina. Mais recentemente, em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, foi observado maior efeito analgésico da gabapentina quando associada a nortriptilina e morfina em comparação com gabapentina isolada (71). De maneira geral, os efeitos adversos da gabapentina são frequentes (66%), mas toleráveis (73). Dessa forma, em função de sua eficácia consolidada no controle da dor neuropática, a gabapentina deve ser utilizada sempre que houver intolerância ou refratariedade da dor ao uso de antidepressivos tricíclicos e demais anticonvulsivantes preconizados neste Protocolo. A pregabalina é

eficaz nos pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, dor neuropática central e fibromialgia (19 estudos e 7.003 participantes), conforme recente metaanálise (73), na dose mínima de 300 mg. Na dose diária de 600 mg, sonolência ocorreu em 15%-25% dos pacientes e tontura em até 46%. Em função disso, 28% dos usuários abandonaram o estudo. Inexistem trabalhos que indiquem superioridade de pregabalina sobre outros medicamentos no tratamento da dor neuropática. Entretanto, em razão do perfil de efeitos adversos e experiência acumulada com outros antiepilépticos, não se recomenda o uso da pregabalina neste Protocolo. Apesar da redução significativa dos escores de dor na EVA quando comparado com placebo no tratamento da dor radicular em 42 pacientes, o topiramato apresentou efeitos adversos relevantes (especialmente fraqueza excessiva e lentificação motora), com consequente elevada taxa de abandono, dificultando o cegamento e as conclusões do estudo. Sendo assim, o uso de topiramato não é recomendado na prática clínica diária para o controle da dor (74). Opioides Opioides são fármacos analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes com dor oncológica, mista ou neuropática, sendo superiores a antidepressivos tricíclicos e a AINES (75). O uso de opioides, independentemente da potência, por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência (76), não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população (75,76). Nas dores nociceptivas, o uso de opioides deve ser reservado apenas para os casos de agudização, por curto período (77), e que sejam refratários aos demais medicamentos previstos nos Degraus do Tratamento da Dor da OMS (2011) (78). Porém, o uso crônico de opioide em pacientes com osteoartrose e djoelho não é recomendado, conforme recente meta-análise abordando a questão (79). De todos os opioides disponíveis, a melhor evidência de eficácia na dor é a da morfina, tanto nas dores oncológicas (80) quanto nas neuropáticas (81). Opioides fracos:

codeína, tramadol. Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparou três opioides distintos no tratamento da dor oncológica e nociceptiva, tendo como principais desfechos o alívio da dor, aferido pela EVA, e efeitos adversos (81). Nesse estudo, foram alocados 177 pacientes (59 no grupo da codeína, 62 no grupo da hidrocodona e 56 no grupo do tramadol), não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em termos de eficácia. No entanto, o grupo do tramadol apresentou maior incidência de efeitos adversos em comparação com os demais opioides (vômitos, tontura, perda de apetite e fraqueza). Com o objetivo de avaliar a eficácia de paracetamol versus paracetamol mais codeína, foi efetuada uma meta-análise com 24 ensaios clínicos, englobando vários tipos de dores nociceptivas. As doses diárias de paracetamol variaram de 400 a 1.000 mg, enquanto a média da dose de codeína foi de 60 mg. A maioria dos estudos foi de boa qualidade, envolvendo grande variedade de dores nociceptivas. De forma esperada, a combinação de paracetamol mais codeína apresentou maior eficácia, apesar de maior taxa de efeitos adversos em comparação com o grupo do paracetamol isolado (82). O tramadol é um opioide de eficácia comparável à de codeína para combater a dor crônica nociceptiva, conforme demonstrado em ensaio clínico randomizado (83). Para o tratamento da dor neuropática, recente meta-análise envolvendo seis estudos (269 pacientes) concluiu haver eficácia significativa quando o fármaco foi comparado a placebo (84) na dose diária que variou de 100-400 mg. O NNT calculado nesse estudo para o alívio da dor em 50% foi 3,8 (IC 95%; 2,8-6,3). 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 (85). Inexistem estudos comparativos de tramadol com outros fármacos sabidamente eficazes, tais como amitriptilina, carbamazepina e morfina, não podendo ser feita qualquer afirmação sobre inferioridade ou superioridade de tramadol em relação aos demais fármacos utilizados no controle da dor. Além disso, seu uso vem sendo associado a risco aumentado de suicídio (86), tendo inclusive recebido

alerta da Food and Drug Administration sobre a questão. A associação de tramadol e paracetamol também não foi estudada em comparação com fármacos sabidamente eficazes. Assim, na falta de evidência de superioridade sobre os opioides tradicionais, não se preconiza o uso de tramadol neste Protocolo. Opioides fortes: morfina, oxicodona, metadona, fentanila, hidromorfona. A morfina é um opioide de eficácia reconhecida no tratamento das dores oncológicas (80), neuropáticas (70) e nociceptivas agudas ou crônicas agudizadas (75). A segurança e a experiência do uso de morfina ao longo de décadas fazem com que esse fármaco seja o mais representativo da classe dos opioides. Apesar de eficaz na dor neuropática (87), a oxicodona não foi comparada com opioides tradicionais, sabidamente eficazes como tratamento adjuvante desse tipo de dor. Na dor oncológica, por sua vez, a oxicodona não apresenta vantagens em termos de eficácia e segurança quando comparada com morfina oral, segundo recente meta-análise (88). Assim sendo, seu uso não é recomendado neste Protocolo. Um trabalho reuniu oito ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o uso de metadona na dor oncológica, comparada tanto com placebo quanto com morfina, totalizando 326 pacientes (89). Os autores concluíram que a metadona apresenta eficácia e efeitos adversos comparáveis aos da morfina. Esse mesmo artigo ressaltou a ausência de evidência que favoreça o uso de metadona nos casos de dor neuropática associada a neoplasia. Outros ensaios clínicos corroboraram a equivalência de eficácia entre morfina e metadona, seja pela via oral (90) seja pela via intravenosa (91). No entanto, um ensaio clínico bem conduzido, comparando metadona com morfina por 4 semanas, em pacientes com dor oncológica, verificou superioridade da morfina em termos de segurança (92). Outro grupo de autores (93) avaliou o papel da metadona no alívio da dor neuropática. Para tal, foram selecionados 18 pacientes com dor neuropática de várias etiologias separados em grupos teste e placebo. Foram oferecidas doses de 10 mg duas vezes ao dia por apenas um dia de tratamento (dor crônica com agudização), com alívio significativo. Apesar dos estudos serem controversos, a metadona possui

amplo uso, dados de segurança comprovados na prática clínica e pode ser considerada uma alternativa em casos de não resposta à morfina. Vários estudos compararam a eficácia analgésica da fentanila (oral e transdérmica) versus morfina oral em diversas condições clínicas (94-98). Nenhum deles, entretanto, evidenciou superioridade da fentanila sobre morfina em termos de eficácia. Portanto, seu uso, tanto na forma oral quanto na transdérmica, não está preconizado neste Protocolo. Não foram encontrados na literatura científica disponível ensaios clínicos randomizados e controlados comparando hidromorfona com metadona, esta última considerada a primeira alternativa em casos de refratariedade da dor a morfina. Sendo assim, devido à ausência de superioridade da hidromorfona sobre a morfina e da inexistência de estudos comparativos com metadona, não se recomenda a hidromorfona neste Protocolo (98-101)

FÁRMACOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA TRATAMENTO DA DOR

- **Ácido acetilsalicílico**: comprimido de 500 mg.
- **Dipirona**: comprimido de 500 mg; solução oral de 500mg/ml.
- **Paracetamol**: comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/ml.
- **Ibuprofeno**: comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/ml.
- **Amitriptilina**: comprimidos de 25 e 75 mg. - Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.
- **Clomipramina**: comprimidos de 10 e 25 mg.
- **Fenitoína**: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- **Carbamazepina**: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- **Gabapentina**: cápsulas de 300 e 400 mg.
- **Ácido valproico**: cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/ml.
- **Codeína**: solução oral de 3 mg/ml frasco com 120 ml; ampola de 30 mg/ml com 2 ml; comprimidos de 30 e 60 mg.

- **Morfina:** ampolas de 10 mg/ml com 1 ml; solução oral de 10 mg/ml frasco com 60 ml; comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg .

- **Metadona:** comprimidos de 5 e 10 mg; ampola de 10 mg/ml com 1 ml.

Drogas solicitadas

Stelazine® é a **trifluoperazina**, uma fenotiazina (classe de drogas psicótropas). Está disponível no SUS . A GSK (empresa que produz medicação) submeteu a Anvisa em 27/01/2022 a notificado de descontinuação definitiva da fabricação medicamento Stelazine®

Velija (equivalente a 30 mg de duloxetina) : Não disponível no SUS já avaliada pela CONITEC e decido pela não incorporação. Como opção estão disponíveis no SUS fluoxetina, amitriptilina, Nortriptilina, clomipramina , Fenitoína, carbamazepina , gabapentina ácido valpróico

Quetiapina: disponível no SUS para doença informada

Topiromato: disponível no SUS

Alprazolam:Alprazolam, também conhecido pelos nomes comerciais Xanax, Apraz, Frontal, entre outros, é um fármaco utilizado em distúrbios da ansiedade e agorafobia. Trata-se de uma benzodiazepina que estimula a ação do ácido gama-aminobutírico, reduzindo a ansiedade moderada e ansiedade associada a depressão. **Disponível no SUS para paciente acima de 60 anos de idade**

Insit 50mg : pregabalina, não disponível no SUS . Como opção no SUS está disponível a gabapentina

Mirtax 5mg: ciclobenzapina não disponível nos SUS. Este medicamento é destinado ao tratamento de espasmos musculares associadas com condições musculoesqueléticas agudas e dolorosas, como as dores lombares, torcicolos, periartrite escapuloumeral, cervicobraquialgias e no tratamento da fibromialgia. Como opção no SUS está disponível baclofeno

Revenge : cloridrato de tramadol + paracetamol Comprimidos 37,5 mg + 325 mg. O paracetamol está disponível no SUS o tramadol não . Comp

opção no SUS disponível no SUS codeína ,Morfina , Metadona

Donaren Retard cloridrato de trazodona não disponível no SUS como opção o SUS oferece benzodiazepínicos, prometazina, Carbamazepina, tricíclicos

IV – CONCLUSÃO

- ✓ No SUS existe PDCT para tratamento de transtorno bipolar e PCDT para fibromialgia e dor crônica
- ✓ Não comprovada a imprescindibilidade das drogas solicitadas em relação as drogas já disponíveis no SUS
- ✓ A GSK empresa que produz Stelazine® submeteu a Anvisa em 27/01/2022 a notificação de descontinuação definitiva da fabricação medicamento, **ou seja, a medicação não está disponível no mercado brasileiro**

V – REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal da CONITEC

VI – DATA: 06/09/2023

NATJUS TJMG