



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 93 /2012

Brasília, janeiro de 2012.

Princípio Ativo: **paracetamol + cloridrato de tramadol.**

Nomes Comerciais¹: **Ultracet®, Paratram®.**

Medicamento de Referência: Ultracet®.

Medicamentos Similares: Paratram®.

Sumário

1. O que é a associação paracetamol + cloridrato de tramadol?..... 2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... 3

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

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

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

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



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? 3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? 3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o paracetamol + cloridrato de tramadol?..... 4
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento? 4
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... 5
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 6

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

1. O que é a associação paracetamol + cloridrato de tramadol?

Paracetamol + cloridrato de tramadol é uma associação em dose fixa, uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica, presente nos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. O paracetamol é um analgésico não opióide, não salicilato e antipirético. O tramadol é um analgésico sintético de ação central. Embora o seu modo de ação não seja totalmente conhecido, a partir de testes em animais pelo menos dois mecanismos complementares parecem aplicáveis: ligação do fármaco e do metabólito M1 aos receptores de μ -opióide e inibição fraca da recaptação da norepinefrina e da serotonina¹.

Sua forma de apresentação é comprimido contendo 37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Dores moderadas a severas de caráter agudo, subagudo e crônico².

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

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

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

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

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

Revisão sistemática realizada por Edwards et al., 2002, para avaliar a eficácia analgésica e os efeitos adversos de uma dose única de tramadol mais paracetamol oral em dor aguda pós-operatória concluiu que esta associação teve **eficácia similar ao ibuprofeno 400 mg**⁴.

² Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25853-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25853-1-0].PDF). Acesso em 13/01/2012.

³ Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/hY_bUoMwGfSfxQfo5BclTC_ThBlx5aBtOdwppCnKbKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMdbiiAeGPhgAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EMe_kmHqGy1kUtPxxk69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID3j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNjshiz2t-_KyZ3164ErdbRfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em: 14/05/2012.

⁴ Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Feb;23(2):121-30.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Revisão sistemática realizada por Cepeda et al., 2007, concluiu que o tramadol ou associação tramadol mais paracetamol diminui a intensidade da dor, em pacientes com Osteoartrose, **mas esses benefícios são pequenos**⁵.

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o paracetamol + cloridrato de tramadol?

A Agência de Investigação do Ministério da Justiça de Taiwan relatou que tramadol tornou-se uma substância de escolha para muitos usuários de drogas em Taiwan. As estatísticas mostram que a quantidade de tramadol apreendida no país aumentou drasticamente de 240g em 2001 para 140 kg em 2002, tornando o tramadol a terceira droga mais apreendida em Taiwan no ano passado. Segundo a agência, o medicamento é facilmente traficado por sindicatos do crime organizado e é utilizado por viciados em heroína para aliviar a dor causada por sintomas de abstinência à heroína².

Em 2003, foi publicado no boletim de reações adversas a medicamentos da Austrália que durante os quatro anos anteriores que o tramadol (Tramal®) esteve disponível na Austrália, o Comitê Australiano de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu **354 notificações** de eventos adversos associados ao seu uso. As reações mais comuns incluem náuseas, vômitos, sudorese, tontura, erupção cutânea, tremores e dor de cabeça, mas **ADRAC também recebeu relatórios de reações adversas mais graves, tais como confusão, alucinações, convulsões, síndrome da serotonina, aumento da pressão arterial, hipersensibilidade, reações hepáticas e cinco relatos de uma interação entre tramadol e varfarina levando a atividade de protrombina diminuída (risco aumentado de sangramento)**⁶.

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

⁵ Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2007. Mar;34(3):543-55.

⁶ Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2003_2.pdf. Acesso em 13/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que recusaram o financiamento público da associação paracetamol + cloridrato de tramadol. Foram eles: Canadá e Escócia. Esses países analisaram a incorporação do paracetamol + cloridrato de tramadol, e **NÃO RECOMENDARAM** a incorporação do mesmo em seus sistemas públicos de saúde.

Estudo realizado pela Agência Canadense para drogas e tecnologias em saúde concluiu que **não há provas suficientes** que paracetamol + cloridrato de tramadol (37,5 mg de cloridrato de tramadol e 325,0 mg de paracetamol) forneça uma **vantagem terapêutica** sobre analgésicos menos caros para a gestão da dor aguda⁷.

A conclusão do estudo realizado pelo Scottish Medicines Consortium (SMC) foi a de que paracetamol + cloridrato de tramadol comprimido (tramadol 37.5mg/paracetamol 325 mg) **não é recomendado para uso nos serviços de saúde da Escócia para o tratamento sintomático da dor moderada a grave**. Tramacet (paracetamol + cloridrato de tramadol) teve eficácia semelhante a outras combinações de analgésicos em estudos clínicos. **O custo de paracetamol + cloridrato de tramadol foi significativamente maior do que o de seus componentes individuais prescritos separadamente**⁸.

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

As reações adversas mais comuns são tontura, náuseas e sonolência.

Convulsões foram relatadas em pacientes recebendo tramadol na dose recomendada. Relatos espontâneos pós-comercialização indicam que o risco de convulsões está aumentado com doses de tramadol acima das recomendadas.

O uso concomitante de tramadol aumenta o risco de convulsões em pacientes tomando:

- inibidores seletivos da recaptção da serotonina (antidepressivos ou anoréticos)
- antidepressivos tricíclicos e outros compostos tricíclicos (ex.: ciclobenzaprina, prometazina, etc) ou
- opióides.

⁷ Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tramacet_May17-07.pdf. Acesso em 13/01/2012.

⁸ Disponível em: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tramadol_HCl_paracetamol_Tramacet___236-06_.pdf. Acesso em 13/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- inibidores da MAO, neurolépticos ou outros fármacos que reduzem o limiar convulsivo.

Reações anafilactóides sérias e raramente fatais foram relatadas em pacientes recebendo tramadol.

Outras reações relatadas incluem prurido, urticária, broncoespasmo e angioedema.

Tratamento com paracetamol + cloridrato de tramadol não é recomendado em pacientes com tendência para abuso de opióides ou dependentes de opióides¹.

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

Esse medicamento (associação de paracetamol + cloridrato de tramadol em uma mesma forma farmacêutica) não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valpróico, fenitoina, fenobarbital e carbamazepina**), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS 1.555, de 30 de julho de 2013⁹. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, e de acordo com Art. 9º, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual

⁹ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_cbaf_nova.pdf>. Acesso em 01/08/2013



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁰.

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

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

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

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

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

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

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

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

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