



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 129 /2012
Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: tramadol.

Nomes Comerciais¹: Anangor®, Dorless®, Megadol®, Sensitram®, Sinedol®, Sylador®, Rapitram®, Timasen®, Tramaliv®, Tramaden®, Tramadon®, Tramal® Tramal retard®, Tridural®, Zamadol®.

Medicamento de Referência: Tramal® e Tramal retard®.

Medicamentos Similares: Anangor®, Dorless®, Megadol®, Sensitram®, Sinedol®, Sylador®, Rapitram®, Timasen®, Tramaliv®, Tramaden®, Tramadon®, Tridural®, Zamadol®.

Medicamentos Genéricos: cloridrato de tramadol.

Sumário

1. O que é o tramadol?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o tramadol?	5
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento	5
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	5

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

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 o tramadol?

O tramadol é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. O tramadol é uma substância opióide, utilizada para aliviar a dor, tendo um efeito analgésico (contra a dor) considerável. Sua forma de apresentação é em cápsula gelatinosa 50mg, comprimido 100mg e 150mg, comprimido liberação continua 50mg, 100mg, 200mg e 300mg, solução oral 50mg/ml e 100mg/ml, solução injetável 50mg/ml, supositório 50mg e 100mg.

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. Tratamento da dor de intensidade moderada à severa, de caráter agudo, subagudo e crônico.

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.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3,4}.

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

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.⁵

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.⁶

O tramadol possui efeito fraco nos receptores μ -opióide em comparação com outros opióides como a **morfina***. Ao contrário de opióides 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.³

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.⁷

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.⁸

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

³ANVISA. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAzjiPjwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+--+comercializacao+--+pos+--+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em:<
http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>.
Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Duehmke Rudolf Martin, Hollingshead James, Cornblath David R. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12,2011 Art. No. CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub2

⁶ Columba Quigley Opioids in people with cancer-related pain Clinical Evidence 2008. Disponível em:<
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/systematic-review/2408/intervention/sr-2408-i8.html>> Acesso em 07/02/2012

⁷ Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naïve patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*. 2005 Sep;103(3):619-28.

⁸ Stankov G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Double-blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol*. 1994;12(3):155-61.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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.^{9,10} 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 recaptação 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).¹¹

De acordo com a Consulta Pública Nº 7 de 12 de dezembro de 2011, que prevê o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, transcreve-se:

“TRAMADOL: é um opióide 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 (numero 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 do tramadol mostrando superioridade em relação a outros medicamentos sabidamente eficazes, tais como a amitriptilina*, carbamazepina*, 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

⁹ Marques A. P., Matsutani L. A., Ferreira E. A. G., Mendonça L.L.F. A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. Revista Brasileira Reumatologia. Vol 42 nº1 2002.

¹⁰ Kelley GA, Kelley KS, Jones DL. Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis*. 2011;2011:125485. Epub 2011 Oct 9.

*Medicamento disponível no SUS.

¹¹ Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):56-66



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

de evidência de superioridade em relação a outros opioides tradicionais, não se preconiza o seu uso neste Protocolo.”¹²

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o tramadol?

O tramadol é um analgésico de ação central indicado para dor moderada a grave. Ela estimula receptores opiáceos, e inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina. **Convulsões e síndrome da serotonina** estão entre as mais comumente relatadas reações adversas graves atribuídas ao tramadol na CARM (New Zealand's Centre for Adverse Reactions Monitoring) e no relatório da OMS de Segurança Global Individual. Os sintomas e sinais da síndrome serotoninérgica incluem pelo menos três dos seguintes: **agitação, ataxia, aumento da sudorese, diarreia, febre, hiperreflexia, mioclonia ou tremores**.¹³

Mudanças na rotulagem do tramadol nos EUA enfatizam o **risco de suicídio e overdose**.

Medsafe- Nova Zelândia adverte que, embora tramadol cause menos depressão respiratória e dependência de codeína ou a morfina, ela poderá aumentar o **risco de náuseas e sedação, vômitos e tontura**.¹⁴

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

Para a análise dessa questão, foi considerado o País Canadá que têm sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, ou seja, universal, e que **NÃO RECOMENDOU** a incorporação do tramadol em seus sistemas públicos de saúde.

O Comitê do Canadá (Canadian Expert Drug Advisory Committee – CEDAC) relata que **não existem evidências suficientes que provam vantagens terapêuticas do tramadol em relação aos medicamentos analgésicos com menor valor**.

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

Comum : dor de cabeça, confusão, vômito, constipação, boca seca, transpiração.

Incomum : regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia, hipotensão ortostática (postural) ou colapso cardiovascular), ânsia de vômito, irritação gastrointestinal (uma sensação de pressão no estômago ou de distensão abdominal (sensação de estômago cheio)), reações dérmicas (por ex.: prurido (coceira), *rash* (erupções na pele), urticária).

Raro : bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), hipertensão (aumento da pressão sanguínea), alterações no apetite, parestesia (sensação de formigamento), tremores, depressão respiratória, convulsão epileptiforme, alucinações, confusão, distúrbios do sono e pesadelos, alteração do humor, alterações em atividade

¹² Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp_sas_ms_07_dor_cronica_2011.pdf. Acesso em 25/06/2012.

¹³ WHO- World Health Organization. Tramadol Seizures and serotonin syndrome. No. 6, 2007. Disponível em :< http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_No6_2007.pdf>. Acesso em 06/02/2012

¹⁴ WHO- World Health Organization. Labelling change in the USA to emphasize the risk of suicide and overdose. Disponível em :< http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2010news_4.pdf>. Acesso em 06/02/2012



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

(hipoatividade ou hiperatividade), alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por exemplo, dificuldade para tomar decisão, problemas de percepção), dependência do medicamento, visão turva, fraqueza motora, distúrbios de micção (dificuldade na passagem da urina e retenção urinária), reações alérgicas (por ex.: dispnéia (dificuldades para respirar), broncoespasmo, ronco, edema angioneurótico), anafilaxia (um tipo de reação alérgica), sintomas de reação de retirada do medicamento (agitação, ansiedade, nervosismo, hipercinesia (atividade muscular excessiva), sintomas gastrointestinais).

Se as doses recomendadas são consideravelmente excedidas e outras substâncias depressoras do sistema nervoso central são administradas concomitantemente, pode ocorrer depressão respiratória.

Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Em poucos casos isolados foram relatados aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de cloridrato de tramadol.

Outros sintomas que foram relatados raramente após a descontinuação do tramadol incluem: ataque de pânico, ansiedade grave, alucinação, parestesia, zumbido e sintomas incomuns do SNC.

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

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

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

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁵.

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.¹⁶

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).

¹⁵ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf >. Acesso em 01/08/2013.

¹⁶ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf >. Acesso em 15/10/2012.