



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Nota Técnica N° 45/2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **duloxetina**.

Nome Comercial¹: **Cymbalta®**.

Sumário

1. O que é a duloxetina?	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 a duloxetina?.....	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

¹ Saliente-se que:

- Reituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Reituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Reituário 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 nº 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**

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 duloxetina?

A duloxetina é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um medicamento antidepressivo que age no sistema nervoso central (SNC), inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Sua forma de apresentação é em cápsulas de 30mg e 60mg.

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 do transtorno depressivo maior;
2. Tratamento da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica.

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 informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

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



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

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

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

Revisão sistemática e metanálise relatam que a evidência atual não garante a escolha da duloxetina sobre outros antidepressivos de segunda geração com base em uma maior eficácia ou segurança para os pacientes com transtorno depressivo maior, de fase aguda, com ou sem sintomas relacionados, como dor.⁴

Uma das propostas da duloxetina é a de possuir benefício singular no tratamento da dor física associada à depressão. No entanto, este desfecho não foi estudado em ensaios clínicos comparando com outros medicamentos; e os estudos de Detke et al^{5,6} não dão suportes convincentes para tal indicação, sendo que, mesmo a duloxetina obtendo significância estatística na melhora da dor comparada ao placebo, para a maioria dos sintomas não houve diferença significante em seus desfechos^{7,8}. Com base nas evidências atualmente disponíveis, a comercialização da duloxetina como um antidepressivo com propriedades analgésicas para pessoas com depressão não parece ser adequadamente suportada.⁹

³ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/55d99e8041151a71ad7eaf0ea338d2ac/LISTA+CONFORMIDADE_2013-09-11.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 18/10/2013.

*Medicamento disponível no SUS.

⁴ Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA, Gaynes BN. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(12):1159-73. doi: 10.2165/11318930-00000000-00000.

⁵ Detke, MJ, Lu, Y, Goldstein, DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36:383.

⁶ Detke, MJ, Lu, Y, Goldstein, DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:308.

⁷ Duloxetine (Cymbalta): A New SNRI for Depression. *Med Lett Drugs Ther* 2004; 46:81.

⁸ NHS. London New Drugs Group. Duloxetine for depression (Cymbalta), February 2005. Disponível em: <<http://www.druginfozone.nhs.uk>>.

⁹ Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychosom* 2008;77(1):12-6. Epub 2007 Dec 14.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Apesar de a duloxetina ter demonstrado eficácia no tratamento da neuropatia diabética, não está claro se ela é superior a outros antidepressivos no alívio da dor¹⁰. A duloxetina causa modesta redução da dor em pacientes com neuropatia diabética, porém tem maior custo que a **amitriptilina*** e desipramina. **Tanto a duloxetina como a amitriptilina possuem eficácia similar no tratamento da neuropatia diabética.**¹¹

Por fim, as evidências disponíveis sobre a duloxetina são insuficientes para comparar a eficácia com outros antidepressivos, sendo, em grande parte dos estudos, apenas demonstrada mais efetiva que placebo.¹²

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a duloxetina?

Análise realizada pelo EMEA incluiu os seguintes princípios ativos: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina e venlafaxina. Nos ensaios clínicos controlados, observou-se que o comportamento suicida (tentativa ou intenção de suicídio) e da hostilidade (comportamento agressivo) ocorre mais freqüentemente no grupo das crianças e adolescentes tratados com antidepressivos do que com o grupo placebo. Dessa forma, o EMEA adverte: Estes antidepressivos não devem ser usados em crianças e adolescentes, exceto para indicações terapêuticas especificamente aprovadas para cada grupo de pacientes¹³.

A Indústria Eli Lilly recebeu relatos pós-comercialização de lesão hepática (incluindo hepatite e icterícia) associados com o uso de duloxetina (Cymbalta®). Alguns desses relatórios indicam que os pacientes com doença pré-existente do fígado que tomam a duloxetina (Cymbalta®) podem estar em risco aumentado para danos neste órgão.¹⁴

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

¹⁰ Uptodate. Online 17.2. Antidepressant medication in adults: SSRIs and SNRIs. Disponível em <<http://www.hu.ufsc.br>>.

¹¹ Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):818-22. Epub 2011 Feb 25.

¹² Dynamed - Powered by EBSCO. Duloxetine. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>.

¹³ ANVISA- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Informe SNVS/Anvisa/UFARM nº 2, de 2 de junho de 2005.

¹⁴ Dear Health-care Professional" letter from Eli Lilly and Company, 5 October 2005 (<http://www.fda.gov>).



**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 NÃO RECOMENDARAM a incorporação da duloxetina em seus sistemas públicos de saúde. Foram eles: Canadá¹⁵ e França¹⁶.

O comitê consultivo de medicamentos do Canadá, não recomenda a duloxetina para o tratamento do transtorno depressivo maior, pois relata que não existem evidências suficientes nas vantagens terapêuticas em relação aos inibidores de receptação de serotonina de menor valor comercial.

A autoridade de saúde da França não aprova o uso de duloxetina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. Relata que o benefício clínico é insuficiente, pois dado o risco de hepatotoxicidade e o risco de suicídio, a relevância clínica de CYMBALTA® é insuficiente para esta doença.

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

Prisão de ventre, boca seca, náusea, dor de cabeça, diarréia, vômito, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço, tontura, sonolência, tremor, aumento da produção de suor, ondas de calor, visão borrada, ausência de orgasmo, insônia, diminuição do desejo sexual, problema na ejaculação, dificuldade de ereção do pênis, dificuldade em urinar (apenas no sexo masculino), falta de apetite, fraqueza, **palpitação**, aumento dos batimentos cardíacos, vertigem, dilatação da pupila, distúrbio visual, eructação, gastroenterite (distúrbio intestinal), estomatite (feridas na boca), calafrios, sensação de anormalidade, sensação de calor e/ou frio, mal estar, sede, aumento de peso, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados a alterações da função do fígado, desidratação, rigidez muscular, contração muscular, alteração do paladar, ansiedade, distúrbio do sono, agitação, bruxismo (ranger de dentes), desorientação, aumento da freqüência urinária noturna, bocejo, suores noturnos, reação de sensibilidade à luz, rubor facial, extremidades frias e aumentos nos níveis de glicose no sangue.¹⁷

¹⁵ CEDAC- Canadian Expert Drug Advisory Committee. Duloxetine. Disponível em <<http://www.cadth.ca/en/products/cdr?q=duloxetine>>. Acesso em 18/10/2013.

¹⁶ HAS- Haute Autorité de Santé. Cymbalta. Disponível em <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6737/affichage?text=duloxetine&catName=true&replaceFileDoc=false&searchInFiles=false&portlet=c_39085> Acesso em 18/10/2013.

¹⁷ ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em:< [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25556-2-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25556-2-0].PDF)>. Acesso em 18/10/2013.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

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, para o tratamento de transtorno depressivo o SUS oferece: **cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e cloridrato de fluoxetina** (antidepressivos); **haloperidol, clorpromazina (antipsicóticos), clonazepam e diazepam** (ansiolíticos), e para o tratamento da dor o SUS disponibiliza os 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 antiepilepticos (**ácido valpróico, fenitoína 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 pontuação 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 sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁸.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dessa doença está regulamentado por meio da **PORTARIA N° 1083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da dor crônica.¹⁹

¹⁸ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

¹⁹ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf>. Acesso em 15/10/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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).