Nota Técnica 84690

Data de conclusão: 13/07/2022 19:08:43

Paciente

Idade: 66 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Carazinho/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 84690

CID: F33 - Transtorno depressivo recorrente

Diagnóstico: transtorno depressivo recorrente e fibromialgia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: duloxetina 60 mg 1 vez ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: diversos agentes antidepressivos e fármacos para o tratamento da dor fornecidos pelo SUS

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: múltiplas alternativas de medicamento genérico e similar (Velija, Neulox, Abretia, Dual, Mydulo, Cymbi, Dullo, Deprasil e Dulorgran).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 74,25

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980. Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (21). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada.
Duas revisões sistemáticas seguidas de metanálise de boa qualidade comparam a eficácia e tolerabilidade da duloxetina com outros antidepressivos utilizados no tratamento de TDM. A publicação de Cipriani e colaboradores (21), em 2012, identificou 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 5.735 participantes. Dentre eles, 11 estudos (n=3.304) compararam a duloxetina com inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros ISRN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo, quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio de 1,62 com intervalo de confiança de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos (22).
Revisão seguida de metanálise mais recente, publicada em 2018 (8), comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no tratamento de TDM. Os antidepressivos avaliados foram agomelatina, bupropiona, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, levomilnaciprano, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodona e vortioxetina. O desfecho primário foi eficácia, mensurada por meio de resposta ao tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas de depressão inferidos por escala específica. Duloxetina mostrou-se igualmente eficaz quando comparada às alternativas disponíveis pelo SUS, como a fluoxetina, a amitriptilina e a sertralina. Contudo, a sertralina e a fluoxetina foram melhor toleradas pelos participantes do que a duloxetina.
Com relação ao uso da duloxetina no tratamento de fibromialgia, em revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010 e revisada em 2014, foram analisados 18 ensaios clínicos que avaliaram o uso da duloxetina na dor crônica ou dor neuropática periférica em adultos (23). Destes, 6 estudos tratavam especificamente do tratamento da fibromialgia, somando 2.249 pacientes. Os resultados sumários avaliados por metanálise mostram que o uso diário de 60 mg de duloxetina por 12 semanas foi efetivo na redução de mais de 50% do sintoma de dor em relação ao placebo, com risco relativo estimado em 1,57 (IC95% 1,20 - 2,06) e número necessário a tratar (NNT) de 8, variando de 4 a 21. Não houve melhora incremental importante quando avaliado o uso por 24 semanas, quando o risco relativo foi estimado em 1,58 (IC95%

1,10 - 2,27). Cabe destacar que 16% dos pacientes interromperam o uso do medicamento devido aos eventos adversos. Esta revisão também avaliou o uso de duloxetina em concentração diária de 30 e 120 mg, concluindo que o efeito terapêutico observado na diminuição da dor é observado quando administradas doses a partir de 60 mg/dia.
Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado duloxetina à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Entretanto, um conjunto de revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam estes indiretamente, por metanálise. Uma recente revisão narrativa que avaliou 8 destas revisões destaca que 4 delas não encontraram diferença no uso dos referidos fármacos para o desfecho da dor, enquanto 3 outras revisões encontraram tal diferença, mas estas foram avaliadas como revisões sistemáticas de baixa qualidade. Para o desfecho sono e fadiga foi encontrada superioridade da amitriptilina na maioria das revisões. As autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas (8).
Dentre os estudos incluídos na revisão narrativa anterior, destacam-se duas metanálises que avaliaram a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo duloxetina, amitriptilina e fluoxetina (24). Não foi encontrada diferença na proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho dor (P = 0,6), fadiga (P = 0,4) ou sono (P = 0,3) (9) e, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, o risco relativo apresentado pela comparação de duloxetina com fluoxetina foi de 0,89 (IC95% 0,49 - 1,49), ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.
Por fim, em metanálise realizada pelo governo canandese, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina), de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para ISRN (classe na qual está a duloxetina) (25). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).
Em consulta à tabela CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para tratamento de um ano.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico, comparando a duloxetina às alternativas disponíveis no SUS no tratamento de TDM. Cabe comentar que, uma vez que não há clara superioridade do fármaco em relação a outras alternativas disponíveis, não se aplicam análises de custo-efetividade em comparação com alternativas de mesma classe farmacológica.
Estudo europeu de Ramsberg e colaboradores buscou avaliar a custo-efetividade de diversos fármacos como primeira linha de tratamento farmacológico de TDM no contexto da atenção primária (26). O estudo incorpora os resultados de uma das metanálises previamente citadas, e também estimativas de taxa de resposta construídas através de metanálise em rede. Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade, e os demais fármacos exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.
Acerca da utilização da duloxetina no tratamento de fibromialgia, também não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, tampouco análises internacionais que avaliassem a dor fibromiálgica, em específico (25). Contudo, uma análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática

(pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões. Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (27,28).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia no controle do TDM e no tratamento da dor equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS, com menor tolerabilidade em relação à fluoxetina e à sertralina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo do TDM e da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta seu benefício apenas quando esta é comparada ao placebo. Não foi observada superioridade nos estudos que a compararam com tratamento ativo, como à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. De fato, através das comparações indiretas previamente descritas, percebe-se que os antidepressivos tricíclicos podem ser inclusive mais efetivos do que a duloxetina.
Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da duloxetina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado, o que vai provocar importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen

Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
7. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
9. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
10. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7).
11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
12. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
13. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
14. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
16. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3
17. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3
18. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5(2):20.
19. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):56–66.
20. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001;92(2–3):179–212.
21. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine

versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(10).
22. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. CNS Drugs. 2015;29(8):695–712.
23. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1).
24. Farias ÁD de, Eberle L, Amador TA, Pizzol T da SD. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol. 2020;60.
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0
26. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PloS One. 2012;7(8):e42003.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21/resources/medicines-optimisation-in-chronic-pain-pdf-58758008162245

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO2, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de transtorno depressivo recorrente e de fibromialgia. Por esse motivo, faz tratamento com duloxetina 60 mg ao dia e pregabalina 75 mg ao dia. Foi previamente tratada com fluoxetina e amitriptilina, sem mais detalhes. Pleiteia em processo a continuidade de seu tratamento com duloxetina e pregabalina. O presente parecer técnico versará sobre a duloxetina no tratamento de fibromialgia e de transtorno depressivo maior (TDM).
O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida, de transtornos depressivos unipolares, é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma

redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.
Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (7). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (8). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (10), mirtazapina (12), paroxetina (13), sertralina (14), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (1,15).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (15). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (7,15). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.
Em paralelo, a fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (16,17). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (18,19). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição.
Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia tem baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos seus sintomas (20). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos, além do uso de analgésicos potentes, como codeína e tramadol.