

Nota Técnica 81205

Data de conclusão: 20/06/2022 17:12:08

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 81205

CID: E10.5 - Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas e Neuropatia autonômica em doenças endócrinas e metabólicas

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: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: pregabalina 75 mg, 1cp/dia, via oral.

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: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: conforme consta em ficha técnica elaborada pela CONITEC, estão disponíveis inúmeras alternativas [\(9\)](#). Entre elas, amitriptilina, clomipramina, carbamazepina, gabapentina, ácido valpróico e morfina. Além disso, o SUS disponibiliza tratamentos não farmacológicos que podem ser utilizados no tratamento da dor.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PREGABALINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 43,82

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PREGABALINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como um neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. A pregabalina, foi sintetizada como um análogo lipofílico do ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), de forma a facilitar sua difusão, através da barreira hematoencefálica, ao SNC ([10,11](#)).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2019, avaliou ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração mínima de duas semanas de pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática ([12](#)). Foram incluídos 45 estudos com duração de 2 a 16 semanas, com 11.906 participantes. Destes, 20 estudos (5.943 pacientes) avaliaram o uso de pregabalina em pacientes com neuropatia diabética. Quinze estudos tinham apenas comparadores de placebo, um tinha apenas comparadores ativos e seis tinham comparadores ativos e placebo. Os comparadores ativos foram amitriptilina, duloxetine, gabapentina, mirogabalina e os fármacos experimentais carisbamato, LY545694 e ABT-639. Os investigadores administraram pregabalina em doses que variaram de 75 a 600 mg por dia, geralmente como uma dose dividida, duas ou três vezes ao dia. A maioria dos estudos usou doses fixas com um período de titulação para atingir a dose-alvo. Três estudos usaram um regime de dosagem flexível titulado para determinar a dose máxima tolerada, que foi então fixada para o restante do estudo. A duração dos períodos de tratamento duplo-cego variou de 4 a 15 semanas. Mais participantes tiveram pelo menos 30% de redução da intensidade da dor (benefício moderado) com pregabalina 300 mg do que com placebo (47% vs. 42%; RR 1,1 IC95% 1,01 a 1,2; NNT de 20). Este resultado foi derivado de 8 estudos, com 2.320 participantes, e a evidência foi considerada de qualidade moderada. Quando foi avaliada a redução da intensidade da dor em 50% (benefício substancial) a taxa de resposta foi menor, mas ainda superior no grupo que usou pregabalina: 31% vs. 24% (RR 1,3 IC95% 1,2 a 1,5; NNT de 14). Este resultado foi derivado de 11 estudos, com 2.931 participantes e a evidência foi considerada de qualidade moderada.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, dois merecem destaque pois compararam a pregabalina com fármacos disponíveis no SUS. No primeiro deles o comparador foi a amitriptilina ([13](#)). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado. Utilizou-se amitriptilina por via oral nas doses de 10, 25 e 50 mg à noite e pregabalina por via oral nas doses de 75, 150 e 300 mg duas vezes ao dia. Cada tratamento teve duração de 5 semanas com período de wash-out, com uso de placebo durante 3 semanas entre os dois medicamentos. Avaliação do alívio da dor, melhora geral e eventos adversos foram os desfechos medidos. Em relação ao alívio da dor, a percepção do paciente de alívio bom, moderado e leve foi observado em 21 (48%), 6 (13%) e 7 (15%) pacientes em pregabalina e 15 (34%), 5 (11%) e 12 (27%) pacientes em amitriptilina, respectivamente, sem diferenças

significativas entre os dois tratamentos. A avaliação global do paciente e do médico, o questionário de dor McGill, a escala de dor Likert e a impressão global de mudança do paciente não mostraram diferença significativa entre os tratamentos, embora a melhora com ambos os tratamentos tenha sido observada desde a primeira semana. Dos 52 eventos adversos relatados, 34 (65,4%) foram com amitriptilina, sendo a sonolência o mais comum. A pregabalina causou eventos adversos em 18 pacientes (25%), dos quais a sonolência foi o mais comum.

O segundo estudo comparou gabapentina, placebo e pregabalina (14). Foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, e com uma duração de 20 semanas. Um total de 421 indivíduos adultos foram randomizados para receber três doses de gabapentina, pregabalina 300 mg por dia ou placebo. O desfecho primário foi a mudança da intensidade da dor com base em uma escala de avaliação numérica de intensidade de dor de 11 pontos. A diferença média ajustada vs. placebo no final do tratamento de manutenção em relação à pontuação média de intensidade de dor não diferiu entre os grupos do estudo. Dessa forma, neste estudo nenhum dos grupos de tratamento se diferenciou do placebo. As análises dos desfechos secundários mostraram resultados comparáveis entre os grupos de tratamento.

Uma segunda revisão sistemática comparou a eficácia da duloxetina, pregabalina e gabapentina por meio de uma análise indireta (15). Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados, todos comparando os medicamentos ativos com placebo. Não foram observadas diferenças no escore médio de dor em 24 horas, mas diferenças significativas nos resultados de impressão global do paciente, favorecendo a pregabalina, e na tontura, favorecendo a duloxetina. Em relação aos efeitos adversos avaliados também na revisão sistemática já citada (12), sonolência e tontura foram mais comuns com pregabalina do que com placebo (evidência de qualidade moderada).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para benefício de uso de pregabalina quando esta é comparada a placebo, mas não parece haver benefício nos estudos que a compararam com tratamento ativo. Além disso, o SUS dispõe de diversas opções para tratamento da dor decorrente da neuropatia diabética que apresentam evidências de benefícios semelhantes aos da pregabalina.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. International Association for the Study of Pain. Disponível em <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.

Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>

3. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280(2):147–51.
5. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000;84(1):95–103.
6. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2226–35.
7. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.
8. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*. 2009;339:b3002.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf
10. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2001;26(1–2):123–8.
11. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
12. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(1).
13. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009, 26(10):1019-26.
14. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, Kavanagh ST, McClung CL. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2013, 13(6):485-96.
15. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009 Feb 10;9:6.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0>
17. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurol*. 2013; 13: 56. Published online 2013 Jun 4.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline [CG173]. Published date: 20 November 2013. Last updated: 19 July 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/chapter/1-Recommendations>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos que informam ser portadora de diabetes melito tipo 2 (DM2) com neuropatia diabética como complicação crônica. Além disso, apresenta doença arterial periférica grave com oclusão no terço distal do tronco tibiofibular. Neste contexto são pleiteados os fármacos apixabana para tratamento da doença vascular periférica e pregabalina para tratamento dos sintomas dolorosos da neuropatia periférica. Esta nota técnica será acerca do fármaco pregabalina.

A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (1). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (2). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (1).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (3), resultando em significativo impacto econômico (4,5). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (6). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é foco único do tratamento. Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (5): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (7). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (2,5,6). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Dentre eles, três fármacos apresentam evidências de melhor qualidade para tratamento de dor crônica: gabapentina, pregabalina e carbamazepina ou oxcarbazepina (5). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (8). Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (6).