Nota Técnica 86303

Data de conclusão: 22/07/2022 19:00:15

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapiranga/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 86303-A

CID: G63.2 - Polineuropatia diabética

Diagnóstico: Polineuropatia diabética

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 150 mg 2 comp. de 150 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: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: No PCDT de Dor Crônica, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (5). Recomenda-se, como primeira escolha, os antidepressivos tricíclicos. Caso não haja resposta, sugere-se associação de antiepilépticos tradicionais e, posteriormente, a gabapentina e morfina.

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: 89,51

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 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 (6,7). Para tratamento da dor neuropática, tanto para adultos quanto para idosos, a faixa terapêutica recomendada é de 150 a 600 mg para manejo de dor neuropática, sendo a dose inicial recomendada de 150 mg/dia (8).
Em revisão sistemática do grupo Cochrane foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração mínima de duas semanas, avaliando o uso da pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática (9). No total, foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática central, a pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, representado por um risco relativo de 1,6 (IC95% 1,3 a 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 a 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.
Entretanto, algumas revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam estes indiretamente, por metanálise. Em uma destas revisões, que incluiu ensaios clínicos que avaliaram a efetividade e segurança da pregabalina ou gabapentina versus placebo no tratamento da fibromialgia, não foi encontrada diferença na magnitude da proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho fadiga, humor deprimido ou ansiedade (10). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos na comparação com gabapentina. Em relação à segurança da pregabalina versus placebo, o número necessário para causar dano (NNH), calculado considerando os pacientes que abandonaram o tratamento com pregabalina por eventos adversos foi de 9,5, variando entre 7,6 e 12,8. Os eventos adversos que levaram ao abandono incluem tontura, sonolência, aumento de peso e piora no desempenho cognitivo.
Uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos, com risco relativo de 1,21 (IC95% 0,79 a 1,81) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 a 1,61) se considerada pregabalina 450 mg/dia (11). Ainda, foi avaliada diferença no risco de descontinuidade do tratamento como consequência dos eventos adversos. Para este desfecho o risco relativo da comparação entre as duas alternativas terapêuticas também não mostrou diferença, sendo estimado em 1,03 (IC95% 0,51 a 1,91) se

considerada pregabalina 300 mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 a 1,43) se considerada pregabalina 450 mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.
Por fim, em metanálise executada pelo governo canandese, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para ISRN (12). 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%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia equivalente à gabapentina, alternativa disponível no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da pregabalina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor, a evidência científica disponível aponta para benefício no uso apenas quando é comparada a placebo; não foi observado benefício clinicamente relevante quando comparada a tratamento ativo. O SUS dispõe de diversas opções para tratamento da dor crônica, incluindo gabapentina (mesma classe farmacológica da pregabalina), além da amitriptilina e carbamazepina, que apresentam evidências de benefícios semelhantes.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan B. Diabetes Melito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel: o que é, como funciona, quando utilizar e resultados. 2019 Disponível em : https://saude.gov.br/saude-de-a-z/vigitel
3. Feldman EL. Management of diabetic neuropathy. UpToDate.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). 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
6. 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.
7. 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.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
10. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin–a meta-analysis of randomized controlled trials. PAIN®. 2009;145(1–2):69–81.
11. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11(6):516–27.
12. 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
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação Pregabalina para o tratamento da Dor Cronica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210526_Relatorio_Pregabalina_Dor_Cronica_CP_42.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou laudo médico (Evento 1, LAUDO8) relatando ser portador de Diabetes Mellitus tipo 2 em uso de insulina com neuropatia diabética (CID-10 G63.2) e complicações circulatórias periféricas (CID-10 E10.5). Está em tratamento de de amputação do membro inferior direito e dedos do pé decorrente de complicações de pé diabético conforme relatório de alta apresentado no Evento 13 (OUT14). Médico assistente solicita tratamento com os medicamentos prescritos informando que outros tratamentos não fizeram o efeito esperado, sem citar quais tratamentos já foram testados. A parte autora solicita os medicamentos empagliflozina + linagliptina, cilostazol, mesilato de doxazosina + finasterida e pregabalina. Esta nota técnica versará sobre o solicitação de pregabalina, as outras tecnologias seguem em suas respectivas notas técnicas.
O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associada à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada ≥ 6,5%, teste de tolerância oral à glicose ≥ 200 mg/dL ou de dosagem de glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL associada a sintomas específicos (1). Segundo dados coletados em 2019 pelo VIGITEL, estima-se que o Brasil tenha 7,5% da sua população adulta diagnosticada com esta doença (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, doença renal crônica e amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia com finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas.
A polineuropatia simétrica distal, frequentemente considerada sinônimo do termo "neuropatia

diabética", é a complicação neurológica mais comum do DM2 e uma das principais causas de morbidade. A neuropatia diabética leva à perda gradual da integridade das fibras nervosas mais longas, com os sintomas mais comumente começando distalmente e simetricamente nos membros inferiores. Além da deficiência neurológica relacionada à perda sensorial e ao risco de úlceras nos pés e amputações, aproximadamente 15 a 20 por cento dos pacientes apresentam sintomas dolorosos que podem limitar ainda mais a função e diminuir a qualidade de vida (3).
Pacientes com neuropatia diabética devem ser tratados com uma abordagem sistemática e gradual que inclui o controle glicêmico e dos demais fatores de risco cardiovasculares, educação e aconselhamento sobre cuidados com os pés e medidas de segurança e tratamento sintomático da dor, quando presente. As opções de farmacoterapia de primeira linha para neuropatia diabética dolorosa incluem vários antidepressivos (por exemplo, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, nortriptilina e outros tricíclicos) e os medicamentos antiepilépticos gabapentinoides (pregabalina, gabapentina). A capsaicina tópica também pode ser usada. A evidência disponível sugere que todos são melhores do que o placebo em pacientes com neuropatia diabética e que a eficácia comparativa é semelhante, embora poucos estudos comparativos de alta qualidade tenham sido realizados (3). Em geral, a seleção de um agente específico deve ser individualizada com base nas comorbidades, interações medicamentosas, perfis de efeitos colaterais e custo.

Tecnologia 86303-B

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

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas

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: CILOSTAZOL

Via de administração: VO

Posologia: cilostazol 100 mg, 1 comprimodo, 2x 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: CILOSTAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: como alternativas o SUS disponibiliza tratamento das doenças de base do paciente (DM2), bem como de outros fatores de risco cardiovasculares que possam estar presentes. Para doenças do aparelho circulatório são disponibilizados o ácido acetil salicílico 100 mg, varfarina sódica 5 mg, clopidogrel 75 mg. Além disso, estão disponíveis pelo SUS tratamentos não farmacológicos.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CILOSTAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 29,51

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CILOSTAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CILOSTAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cilostazol é um inibidor da fosfodiesterase que suprime a agregação plaquetária. É um vasodilatador arterial direto, mas seu mecanismo de ação para melhorar a distância percorrida em pacientes com claudicação por DAP não é conhecido (2).

A eficácia do cilostazol em aumentar a distância caminhada sem dor foi demonstrada em várias revisões sistemáticas (3,4). Numa destas, 2.702 doentes com claudicação estável moderada a grave que receberam cilostazol (100 mg cilostazol duas vezes por dia durante 12 a 24 semanas) foram comparados com placebo (3). Foi observado que os pacientes que utilizaram cilostazol aumentaram a distância máxima de caminhada em relação ao início do estudo de maneira mais importante que os pacientes que utilizaram placebo: 67 vs. 50%. Além disso, o grupo que usou cilostazol aumentou também a distância caminhada sem dor: 40 vs. 22%.

Uma segunda revisão sistemática, do grupo Cochrane, teve como objetivo determinar o efeito do cilostazol na melhora das distâncias de claudicação inicial e absoluta, além da redução da mortalidade e eventos vasculares em pacientes com claudicação intermitente estável (4). Neste estudo, foram incluídos quinze ensaios clínicos randomizados (3.718 participantes), duplo-cegos, comparando cilostazol com placebo, ou medicamentos atualmente conhecidos por aumentarem a distância a pé, por exemplo, pentoxifilina. O tratamento teve duração variando de seis a 26 semanas. As comparações incluíram cilostazol duas vezes ao dia, com doses de 50 mg, 100 mg e 150 mg em comparação com placebo, e cilostazol 100 mg, duas vezes ao dia, em comparação com pentoxifilina 400 mg, três vezes ao dia. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi geralmente baixa.

Para os estudos incluídos na metanálise, a distância caminhada sem dor foi maior no grupo do cilostazol 100 mg em comparação com placebo: 31,4 metros vs. 40,4 metros (P<0,00001). Este mesmo desfecho foi melhorado no grupo de cilostazol para a comparação de cilostazol 150 mg versus placebo e cilostazol 100 mg versus pentoxifilina, mas apenas estudos únicos foram usados para essas análises. Além disso, a distância máxima de caminhada foi significativamente aumentada em participantes que tomaram cilostazol 100 mg em comparação com o placebo: 43,1 metros vs. 67,9 metros (P=0,0007). Dois estudos que compararam o cilostazol à pentoxifilina tiveram resultados opostos, resultando em incerteza de benefício entre os dois fármacos.

Apenas um estudo avaliou eventos cardiovasculares individuais e, a partir deste estudo, não há evidência clara de uma diferença entre qualquer um dos grupos de tratamento e risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Não foi possível realizar metanálise dos dados sobre qualidade de vida, pois não havia detalhes estatísticos suficientes nos estudos para combinar os resultados, embora houvesse uma possível indicação de melhora da qualidade de vida nos grupos de tratamento com cilostazol.

Os eventos adversos mais comuns do cilostazol são cefaléia, diarreia, fezes anormais, tonturas e palpitações. É relatada também taquicardia ventricular não sustentada e, como outros inibidores da fosfodiesterase oral usados para terapia inotrópica causaram aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, o cilostazol é contra-indicado na insuficiência cardíaca de qualquer gravidade (1).

O cilostazol é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em de abril de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo e, de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não recomenda

o uso do cilostazol para pacientes com DAP e calculou o custo incremental de £50,740 por ano de vida ajustados pela qualidade (QALYs) (5). Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) não recomenda o cilostazol para melhorar as distâncias de caminhada máximas e sem dor em pacientes com claudicação intermitente que não têm dor em repouso e que não têm evidência de necrose do tecido periférico. Segundo esta agência, embora em ensaios clínicos o cilostazol tenha melhorado as distâncias caminhadas, teve efeitos limitados nas avaliações de qualidade de vida. Além disso, a eficácia clínica e custo-eficácia não foram demonstradas (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da distância caminhada com e sem dor, porém sem benefício demonstrado na prevenção de eventos cardiovasculares.

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

Conclusão

Tecnologia: CILOSTAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para um benefício marginal do uso de cilostazol em pacientes com doença arterial periférica em desfechos de distância caminhada. Não há benefícios demonstrados em eventos cardiovasculares e o ganho em qualidade de vida é incerto.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Davies MG. Management of claudication due to peripheral artery disease. UpToDate.
2. Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. Ann Pharmacother 2001; 35:48.
3. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol 2002; 90:1314.
4. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2014; :CD003748.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Technology appraisal guidance [TA223]. Published date: 25 May 2011. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta223
6. Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível em https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cilostazol-pletal-resubmission-8604/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresentou laudo médico (Evento 1, LAUDO8) relatando ser portador de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em uso de insulina, com neuropatia diabética (CID-10 G 63.2) e complicações circulatórias periféricas (CID-10 E 10.5). Em função destas condições precisou de amputação do membro inferior direito e dedos do pé decorrente de complicações de pé diabético conforme relatório de alta apresentado no Evento 13 (OUT14). Médico assistente solicita tratamento com os medicamentos prescritos informando que outros tratamentos não fizeram o efeito esperado, sem citar quais tratamentos já foram testados. A parte autora solicita os medicamentos empagliflozina + linagliptina, cilostazol, mesilato de doxazosina + finasterida e pregabalina. Infere-se que o cilostazol está sendo utilizado para tratamento da doença arterial periférica. Esta nota técnica será feita acerca do uso de cilostazol para tratamento da doença arterial periférica, as outras tecnologias seguem em suas respectivas notas técnicas.

A doença arterial periférica (DAP) é causada por uma obstrução das artérias dos membros inferiores, impedindo a chegada do sangue em quantidade suficiente para oxigenar os músculos, os ossos e a pele. Seu principal sintoma é a dor ao caminhar, também chamada de claudicação, definida como um desconforto reproduzível de um grupo definido de músculos que é induzido pelo exercício e aliviado com o repouso. Os sintomas resultam de um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de fluxo sanguíneo (1).

O tratamento visa diminuir o risco de progressão, diminuir o risco de complicações e melhorar os sintomas da DAP. Envolve modificação dos fatores de risco cardiovasculares, exercícios e possivelmente terapia farmacológica. Intervenções cirúrgicas ou endovasculares podem ser indicadas para alguns pacientes com claudicação debilitante (1).