

Nota Técnica 93719

Data de conclusão: 05/09/2022 13:56:13

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dois Irmãos/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 93719

CID: F41.0 - Transtorno de pânico [ansiedade paroxística episódica]

Diagnóstico: F41.0 | F41.1 | F43.0

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 100mg, tomar 02 comprimidos ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: Dentre os medicamentos indicados como primeira linha de tratamento, estão disponíveis pelo SUS os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, fluoxetina e sertralina. Há, também, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina, disponibilizadas pelo SUS), recomendados como segunda linha de tratamento. De forma similar, sugeridos como segunda linha de tratamento, há fármacos benzodiazepínicos disponibilizados pelo SUS (clonazepam e diazepam).

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: -

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 ([21,22](#)). A pregabalina se provou eficaz no manejo da dor neuropática ([23–25](#)). 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 ([20](#)).

Revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2014, avaliou a eficácia e segurança do uso de pregabalina no tratamento de TAG ([26](#)). O desfecho principal foi a diferença no escore da HAM-A. Foram incluídos oito estudos, totalizando 2.299 participantes, nos quais a pregabalina foi comparada ao placebo e ao benzodiazepínico lorazepam. A pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo; contudo, em comparação com benzodiazepínico, não houve diferença estatisticamente significativa.

Revisão sistemática e meta-análise, publicada no grupo Nature em 2022, avaliou o uso de gabapentina e de pregabalina no tratamento de transtorno de humor bipolar, bem como de transtornos de ansiedade e de insônia ([27](#)). Foram identificados 42 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, investigando o uso de gabapentina e de pregabalina no tratamento de transtornos de ansiedade - especificamente, de TAG, de transtorno de ansiedade social, de ansiedade pré-operatória, de transtorno de estresse pós-traumático, de transtorno obsessivo-compulsivo e de transtorno do pânico. Neles, 3.539 pacientes foram randomizados para receber pregabalina, 525 para gabapentina, 2.280 para placebo e 937 para comparadores ativos. Os gabapentinóides foram significativamente mais eficazes do que o placebo no tratamento de transtornos de ansiedade. Para o tratamento de TAG em particular, a pregabalina mostrou-se superior ao placebo no que tange eficácia e equivalente, quando considerada tolerabilidade. Não foram identificados estudos comparando a pregabalina com alternativas disponíveis no SUS. Outra revisão sistemática e meta-análise recente ratifica tais achados ([28](#)).

Revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2011, comparou a eficácia e tolerabilidade de tratamentos medicamentosos para pacientes com diagnóstico de TAG ([17](#)). Novamente, aferiu-se eficácia por meio de resposta ao tratamento (ou seja, redução de, pelo menos, 50% do escore da HAM-A) e remissão (considerou-se, como ponto de corte, valores inferiores a sete na escala HAM-A), enquanto que a tolerabilidade foi inferida a partir da taxa de interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos. Foram identificados 27 ensaios clínicos randomizados, comparando nove substâncias ativas (duloxetine, escitalopram, fluoxetine, lorazepam, paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina e venlafaxina). Por meio de

comparações indiretas, classificou-se a fluoxetina em primeiro lugar para resposta e remissão (com probabilidade de 62,9% e 60,6%, respectivamente) e sertralina, em primeiro lugar para tolerabilidade (49,3%). Concluiu-se com a ressalva de que se tratam de estudos com reduzido número amostral, limitando a generalização dos dados.

É digno de nota que a pregabalina é um fármaco de rápido início de ação, comparável, inclusive, a benzodiazepínicos (18,29). Contudo, há relatos de uso recreacional, especialmente combinada a opioides (30–33). Ademais, sua interrupção abrupta pode precipitar crises convulsivas (34).

Atualmente, a pregabalina é produzida por inúmeras empresas. Com base em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2022, e na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. Ademais, não se identificou estudos de custo-efetividade, tanto nacionais quanto internacionais, avaliando a pregabalina no tratamento de TAG.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: superioridade ao placebo na redução de sintomas de ansiedade. Não foram identificados estudos comparando a eficácia e segurança da pregabalina às alternativas disponíveis no SUS.

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, como benzodiazepínico.

Além disso, o SUS dispõe de opções para tratamento do TAG. Nesse ponto, ressalta-se que, para afirmar refratariedade ao tratamento, é necessário teste terapêutico por tempo mínimo de uso de dose otimizada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

[2. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14\(S1\):S1.](#)

[3. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. Can J Psychiatry. 2006;51\(2\):100–13.](#)

[4. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68\(2\):92–100.](#)

5. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. *J Bras Psiquiatr.* 2016;65(1):28–35.
6. Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390(10100).
7. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2021;398(10312):1700–12.
8. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2059–68.
9. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2109–16.
10. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77–84.
11. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(11):1669–81.
12. Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for generalized anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;
13. Hamilton M. Hamilton anxiety rating scale. *Brit J Med Psychol.* 1959;32:50–5.
14. Clark DB, Donovan JE. Reliability and validity of the Hamilton Anxiety Rating Scale in an adolescent sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994;33(3):354–60.
15. Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(4):223–32.
16. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):1428–34.
17. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2011;342:d1199.
18. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/>
20. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
21. 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
22. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
23. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Em Elsevier*; 2010. p. S3–14.
24. 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.

25. 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.
26. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(1):49–55.
27. Hong JS, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1339–49.
28. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;393(10173):768–77.
29. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:453–67.
30. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*. 2017;77(4):403–26.
31. Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin abuse in combination with other drugs: monitoring among methadone patients. *Front Psychiatry*. 2020;10:1022.
32. Papanna B, Lazzari C, Kulkarni K, Perumal S. Pregabalin abuse as a sleep medication: case reports. *Sleep Med Int J*. 2020;4(2):40–2.
33. Papanna B, Lazzari C, Kulkarni K, Perumal S, Nusair A. Pregabalin abuse and dependence during insomnia and protocol for short-term withdrawal management with diazepam: examples from case reports. *Sleep Sci*. 2021;14(Spec 2):193.
34. Naveed S, Faquih AE, Chaudhary AMD. Pregabalin-associated discontinuation symptoms: a case report. *Cureus*. 2018;10(10).

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, de abril de 2021, a parte autora encontra-se em acompanhamento psiquiátrico (Evento 1, ANEXOSPET3, Página 1) desde 2014 por Transtorno de Ansiedade Generalizada. Por esse motivo, encontra-se em uso de quetiapina 50 mg ao dia, sertralina 100 mg ao dia, buspirona 30 mg ao dia, pregabalina 200 mg ao dia, valproato de sódio 600 mg ao dia e clonazepam 0,25 mg em momentos de crise. Em junho de 2022 (Evento 39, LAUDO7, Página 1) mantinha o mesmo esquema terapêutico. A presente nota técnica avaliará a utilização de pregabalina no tratamento de paciente com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG).

Os transtornos de ansiedade compartilham dois sintomas nucleares: ansiedade e medo (1). O medo consiste na resposta emocional à percepção de risco iminente, seja o perigo real ou imaginário. A ansiedade, em contrapartida, corresponde à antecipação de um perigo futuro. Nesse contexto, o ataque de pânico é uma forma de manifestação do medo que ocorre predominantemente, não exclusivamente, nos transtornos de ansiedade. Nele, medo ou desconforto surgem abruptamente, piorando de forma progressiva ao longo de poucos minutos, acarretando sintomas físicos.

Embora frequentemente comórbidos, os transtornos de ansiedade diferenciam-se pelo objeto ou situação associados ao medo e à ansiedade (1). Pertinente ao caso em tela, no Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) dá-se preocupação e ansiedade persistentes e excessivas

envolvendo múltiplos domínios (como desempenho no trabalho e relacionamentos interpessoais) associadas a sintomas físicos (por exemplo, palpitação e taquicardia).

Cerca de um terço dos adultos, ao longo de suas vidas, apresentam sintomatologia característica e suficiente para o diagnóstico de um dos transtornos de ansiedade (2,3). Dessa forma, os transtornos de ansiedade possuem prevalência superior aos transtornos de humor (transtorno depressivo maior e transtorno de humor bipolar) e aos transtornos de uso de substância. No Brasil, o TAG é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral e 22% dos idosos (4,5). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade (6).

Subdiagnosticados e, conseqüentemente, subtratados, os transtornos de ansiedade, juntamente com o transtorno depressivo maior, causaram o maior número de anos de vida saudável perdidos à mortalidade ou invalidez: ao todo, transtorno depressivo maior causou 49,4 milhões (33,6 a 68,7) DALYs e os transtornos de ansiedade causaram 44,5 milhões (30,2 a 62,5) DALYs, globalmente, em 2020 (7).

São doenças crônicas cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta (8). Particularmente no TAG, a idade de início é bimodal, acarretando na mediana de 31 anos de idade. Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de transtornos de ansiedade possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) (9).

Para o tratamento, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas (2,10–12).

Como primeira linha de tratamento, utilizam-se antidepressivos, tanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) quanto os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Após seis semanas de uso de dose otimizada, entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN (11,12). Diante da ausência de resposta ou resposta parcial, recomenda-se aumento de dose até máximo tolerado pelo paciente com reavaliação de resposta entre quatro e seis semanas (12,18,19). Caso não haja resposta satisfatória, pode-se trocar por outro fármaco de primeira linha (em geral, recomenda-se alterar a classe farmacológica de, por exemplo, ISRS para IRSN) ou de segunda linha. Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG (12). Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento (2). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade. Se não houver resposta à segunda tentativa com medicamentos de primeira ou segunda linha, sugere-se associação de fármacos, por exemplo, pregabalina aos ISRS (2,20).