

Nota Técnica 94622

Data de conclusão: 09/09/2022 16:12:52

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Chapada/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 94622-A

CID: M79.1 - Mialgia

Diagnóstico: Mialgia, 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: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: pregabalina 75mg 3 cps 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: para o tratamento de fibromialgia têm-se amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína. Há também agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina [\(6\)](#).

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 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 [\(7,8\)](#). A dose terapêutica para o tratamento da dor fibromiálgica varia entre 300 a 600mg/dia (6).

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 - 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 - 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.

Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado pregabalina à gabapentina, fármaco disponível no sistema público de saúde. 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 fibromiálgica, 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 - 1,81) se considerada pregabalina 300mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 - 1,61) se considerada pregabalina 450mg/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 - 1,91) se considerada pregabalina 300mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 - 1,43) se considerada

pregabalina 450mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.

Por fim, em metanálise executada pelo governo canadense, 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%).

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em novembro de 2021, selecionou-se as alternativas de menor custo. Com base na prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela de custo acima.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. Contudo, análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (13). 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) for elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer 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.

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 fibromiálgica, 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, como a gabapentina, fármaco disponível 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 pregabalina.

Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da pregabalina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, por exemplo, no que tange ao tratamento de insônia em pacientes com diagnóstico de fibromialgia, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado em relação às opções disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia \[Internet\]. Uptodate. 2019. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\]\(https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\)](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)

2. [2. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia \[Internet\]. Uptodate. 2020. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\]\(https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3\)](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)

3. [3. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5\(2\):20.](#)

4. [4. 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.](#)

5. [5. 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.](#)

6. [6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. \[Internet\]. 2016. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf)

7. [7. 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.](#)

8. [8. 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.](#)

9. [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. [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. [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. [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>](https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0)

13. [13. 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 \[Internet\]. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0>](https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0)

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 de médica fisiatra (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora, com 61 anos de idade, possui diagnóstico de fibromialgia. Em função disso, encontra-se em uso de duloxetina 60 mg/dia para tratamento da dor; de pregabalina 225 mg/dia para dor e insônia; de trazodona 150 mg/dia para insônia; e de pramipexol 0,125 mg/dia para síndrome de pernas inquietas. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a efetividade e custo-efetividade do uso de pregabalina no tratamento de fibromialgia, tanto no que tange à dor fibromiálgica quanto à insônia.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). 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 (3). 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 (3,4).

Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia têm baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos seus sintomas (5). 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 (3).

Tecnologia 94622-B

CID: M79.1 - Mialgia

Diagnóstico: Mialgia, 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: duloxetine 60mg 1 cp ao dia 30 cps ao mês

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: amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 fármaco inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRN), com efeito cinco vezes mais pronunciado na inibição da recaptação da serotonina, comumente utilizado como antidepressivo (6).

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. 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 60mg 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 60mg/dia (7).

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 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. 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 (10).

Por fim, em metanálise realizada pelo governo canadense, 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). 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%) (11).

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, tampouco análises internacionais que avaliassem a dor fibromiálgica, em específico. 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 (11).

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 (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio importante dos sintomas de dor; contudo, com eficácia e segurança comparáveis aos medicamentos disponíveis no SUS.

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 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 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 23 de janeiro de 2020 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalin&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3
- 2 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 26 de setembro de 2019 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=pregabalina&topicRef=5627&source=see_link
- 3 Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 2017 May 8;5(2):20. doi: 10.3390/biomedicines5020020. PMID: 28536363; PMCID: PMC5489806.
- 4 Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein JM, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR et al . Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev. Bras. Reumatol. 2010, Feb; 50(1): 56-66.
- 5 Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001 Nov-Dec; 92(2-3):179-212.
- 6 Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain. 2010 Jun; 11(6):505-21.
- 7 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3; (1):CD007115.
- 8 Farias AD, Eberle L, Amador TA, Pizzol TS. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv. rheumatol. 2020; 60: 35.
- 9 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism, 2008; 59(9), 1279–1298. doi:10.1002/art.24000
- 10 Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia. Pain Practice, 2010 11(6), 516–527. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x
- 11 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>

12 National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.

13 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>

14 Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(12):1680–90.

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 de médica fisiatra (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora, com 61 anos de idade, possui diagnóstico de fibromialgia. Em função disso, encontra-se em uso de duloxetina 60 mg/dia para tratamento da dor; de pregabalina 225 mg/dia para dor e insônia; de trazodona 150 mg/dia para insônia; e de pramipexol 0,125 mg/dia para síndrome de pernas inquietas. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a efetividade e custo-efetividade do uso de duloxetina no tratamento de fibromialgia.

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 (1,2). 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 (3). 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 (3,4).

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 (5). 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 (3).

Tecnologia 94622-C

CID: M79.1 - Mialgia

Diagnóstico: Mialgia, Fibromialgia, Outra dor crônica

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: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Via de administração: VO

Posologia: pramipexol 0,125mg 1 cp à noite

Uso contínuo? -

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: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pramipexol é um medicamento agonista da dopamina, que age especificamente nos receptores de dopamina da subfamília D2, D3 e D4 (14). Ao se ligar a tais receptores, acredita-se que o pramipexol estimule a atividade da dopamina em regiões específicas do sistema nervoso central (corpo estriado e substância negra). Possui indicação de uso na doença de Parkinson e na SPI, quando moderada à grave. Na SPI, recomenda-se dose inicial de 0,125 mg à noite, entre duas e três horas antes de dormir, e dose máxima de 0,75 mg ao dia.

Atualmente, há alerta de saúde, emitido pela agência de saúde canadense, associando o uso crônico de agonistas dopaminérgicos ao risco aumentado de síndrome de abstinência dopaminérgica, caracterizada por apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudorese, ataques de pânico, insônia, irritabilidade e dor. A agência aguarda maiores informações sobre segurança dos medicamentos para determinar a conduta.

Publicada em 2012, revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane avaliou a eficácia e a segurança dos agonistas dopaminérgicos (cabergolina e pramipexol) no tratamento da SPI (7). Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados em que pacientes adultos foram tratados por pelo menos sete dias. Trinta e cinco ensaios clínicos controlados por placebo e três controlados com substância ativa foram identificados (n=7.365). Verificou-se que, em comparação ao placebo, medicamentos agonistas dopaminérgicos foram responsáveis pelo alívio dos sintomas da SPI, mensurado pela escala internacional de severidade da SPI, com a redução média de -5,7 (intervalo de confiança de 95% de -6,7 a -4,7). Para referência, diferenças a partir de 6 pontos foram consideradas clinicamente relevantes (15). Em acréscimo, os movimentos periódicos dos membros durante o sono foram significativamente menos frequentes nos pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos: com a redução de, em média, -22,4 (IC95% -27,8 a -16,9) movimentos por hora quando comparado ao placebo. Consequentemente, os participantes reportaram melhora, estatisticamente significativa, de

qualidade do sono e de qualidade de vida específica da doença. É digno de nota que os estudos investigaram a eficácia do tratamento de curto prazo (apenas quatro deles forneceram dados de sete meses de seguimento).

Mais recentemente, revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia do pramipexol no tratamento da SPI (16). Foram identificados 12 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.286 participantes. O pramipexol foi associado à redução estatisticamente significativa da severidade dos sintomas de SPI (-4,64 com IC95% de -5,95 a -3,33), comparado ao placebo. Em acréscimo, verificou-se melhora na escala de impressão clínica global, tanto preenchida pelo médico (razão de risco de 1,48 com IC95% de 1,31 a 1,66) quanto pelo paciente (RR de 1,54 com IC95% 1,31 a 1,81). Por fim, o grupo tratado com pramipexol apresentou melhora na qualidade de vida (diferença de 5,39 pontos com IC95% 2,28 a 8,50). Novamente, a duração média do tratamento foi reduzida, de onze semanas. Recomendou-se a realização de estudos avaliando a segurança do pramipexol em longo prazo.

Não estão disponíveis estudos de custo-efetividade, adequados à realidade brasileira, acerca da utilização de pramipexol no tratamento de SPI. Nessa linha, não foram encontradas avaliações técnicas para qualquer tratamento medicamentoso de SPI nas agências governamentais canadense e inglesa.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: quando comparado ao placebo, espera-se redução da severidade dos sintomas de SPI com impacto em melhora da qualidade de vida dos pacientes.

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

Conclusão

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica evidenciando o impacto do tratamento medicamentoso com pramipexol na qualidade de vida de pacientes com SPI. Ademais, embora seja fornecido para condição clínica diversa à SPI, o pramipexol está disponível no SUS para o tratamento de doença de Parkinson, sugerindo tratar-se de fármaco custo-efetivo, e devido ao relativo baixo custo tem provável baixo impacto orçamentário para uso na condição em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. SPI é um evento adverso de antidepressivos, como trazodona e duloxetine. A eficácia do pramipexol foi comprovada em pacientes com SPI primária. Caso a parte autora apresente SPI decorrente do tratamento medicamentoso, recomenda-se ponderar posologia e prescrição dos antidepressivos que utiliza atualmente.
2. A segurança do uso de pramipexol em longo prazo é controversa e, atualmente, não há

dados suficientes para garanti-la. Dessa forma, sugere-se atenção a eventos adversos importantes, como a síndrome de abstinência do agonista da dopamina.

6.6 Referências:

1. William G Ondo. Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults?search=pernas%20inquieta&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
2. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):283–95.
3. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath.* 2012;16(4):987–1007.
4. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci.* 2014;346(1–2):121–7.
5. Pittock SJ, Parrett T, Adler CH, Parisi JE, Dickson DW, Ahlskog JE. Neuropathology of primary restless leg syndrome: Absence of specific τ - and α -synuclein pathology. *Mov Disord.* 2004;19(6):695–9.
6. Michael H Silber. Management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults?search=pernas%20inquieta&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3).
8. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 2012;35(8):1039–62.
9. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):496–505.
10. Winkelmann JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(24):2585–93.
11. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:621–31.
12. Iftikhar I, Alghothani L, Trotti L. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2017;24(12):1446–56.
13. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(1).
14. Uptodate. Pramipexole: Drug information. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pramipexole-drug-information?search=pernas%20inquieta&topicRef=88241&source=see_link

15. [Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, Beneš H, Ferini-Strambi L, Garcia-Borreguero D, et al. Clinical trials in restless legs syndrome—recommendations of the European RLS Study Group \(EURLSSG\). *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22\(S18\):S495–504.](#)
16. [Liu GJ, Wu L, Wang SL, Xu LL, Chang LY, Wang YF. Efficacy of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther.* 2016;38\(1\):162–79.](#)

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 de médica fisiatra (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora, com 61 anos de idade, possui diagnóstico de fibromialgia. Em função disso, encontra-se em uso de duloxetina 60 mg/dia para tratamento da dor; de pregabalina 225 mg/dia para dor e insônia; de trazodona 150 mg/dia para insônia; e de pramipexol 0,125 mg/dia para síndrome de pernas inquietas. Na presente nota técnica, avaliar-se-á a efetividade e custo-efetividade do uso de pramipexol no tratamento de síndrome das pernas inquietas.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) caracteriza-se pela necessidade de mover as pernas (1). Tal necessidade ocasiona desconforto que é temporariamente aliviado pelo movimento. Geralmente ocorre em períodos de inatividade, especialmente à noite. Durante o sono, a maioria dos pacientes com SPI tem movimentos característicos dos membros, que podem ou não levar ao despertar do sono.

Na Europa e América do Norte, a SPI acomete entre 5 e 15% dos adultos (2,3). Há, contudo, importante variação entre região: embora prevalente em países europeus, foi descrita em menos de 1% da população urbana da Tanzânia (4). Além da epidemiologia incerta, há controvérsia acerca de sua etiologia. Hipotetiza-se que a SPI seja decorrente de alteração do sistema nervoso central causada pela redução dos estoques centrais de ferro (1). Ou ainda, por anomalias nos sistemas dopaminérgicos, na fisiologia circadiana e na função talâmica. Outros neurotransmissores, como glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA), também foram implicados. Não há evidência de neurodegeneração associada à SPI (5).

Múltiplos tratamentos, medicamentosos e não medicamentosos, estão disponíveis para a SPI (6). Dentre as opções medicamentosas, destacam-se fármacos ligantes do canal de cálcio dependentes de voltagem alfa-2-delta, agentes dopaminérgicos, bem como opióides e benzodiazepínicos (7–10).

Para a escolha medicamentosa, classifica-se SPI em intermitente e crônica. A SPI intermitente caracteriza-se por períodos de sintomatologia e períodos de alívio dos sintomas. Nessa situação, priorizam-se tratamentos não farmacológicos. Tratamentos não farmacológicos incluem estratégias comportamentais, como evitar agravantes (realizar atividades de concentração para preencher momentos de tédio ou repouso, manter qualidade do sono, retirar medicamentos comumente associados à SPI), envolver-se em práticas esportivas regulares, evitar consumo de álcool e cafeína, entre outras.

Na SPI crônica, por sua vez, há sintomas, pelo menos, duas vezes por semana, causando prejuízo importante na vida do paciente. Recomenda-se, então, em acréscimo ao tratamento não farmacológico, a utilização de medicamentos. Mais precisamente, de fármacos ligantes do canal de cálcio alfa-2-delta (ou seja, pregabalina ou gabapentina). Agonistas dopaminérgicos (pramipexol) são considerados alternativas de primeira escolha. De fato, há evidência de elevada qualidade metodológica sugerindo eficácia semelhante entre as classes (11,12). Prefere-se fármacos ligantes do canal de cálcio alfa-2-delta, portanto, por seu perfil de

segurança e tolerabilidade. Ademais, recomenda-se reposição de ferro aos pacientes com ferritina sérica inferior à 75 ng/mL ou com saturação de transferrina inferior a 20% [\(13\)](#).