

Nota Técnica 99249

Data de conclusão: 06/10/2022 14:13:34

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 99249

CID: F84.1 - Autismo atípico

Diagnóstico: Autismo infantil

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: usar, por via oral, um comprimido de pregabalina de 100 mg e um comprimido de pregabalina 75 mg ao dia por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: conforme consta em ficha técnica elaborada pela CONITEC, estão disponíveis inúmeras alternativas [\(11\)](#). 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: -

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 [\(11,12\)](#). A pregabalina se provou eficaz no manejo da dor neuropática [\(13–15\)](#). 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 [\(16\)](#).

Não foram identificados estudos acerca do tratamento de dor especificamente em pessoas com diagnóstico de TEA. Com relação ao tratamento da dor na população em geral, revisão sistemática avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor, incluindo gabapentina (alternativa disponível no SUS) e pregabalina. Quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos [\(17\)](#). 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. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.

Metanálise realizada 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 [\(18\)](#). 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%).

Com relação à pregabalina para o controle de sintomas de ansiedade, identificaram-se exclusivamente estudos em que a ansiedade se deu em função do Transtorno de Ansiedade Generalizada, diferentemente do contexto em tela, em que a ansiedade aparece associada ao TEA. Não foram identificados, por meio de busca realizada, em 22 de Setembro de 2022, no PubMed com as palavras-chave (pregabalin) AND (autism), estudos acerca do uso de pregabalina no alívio de ansiedade em pacientes com diagnóstico de TEA.

Pode-se generalizar dados obtidos em pacientes adultos com diagnóstico de TAG. Nessa linha, 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 [\(19\)](#). 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 gabapentinoides 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 (20).

É digno de nota que a pregabalina é um fármaco de rápido início de ação, comparável, inclusive, a benzodiazepínicos (21,22). Contudo, há relatos de uso recreacional, especialmente combinada a opioides (23–26). Ademais, sua interrupção abrupta pode precipitar crises convulsivas (27).

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

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS, tanto para o controle da dor quanto dos sintomas de ansiedade.

Uma análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (18). 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 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: indeterminado, tanto no alívio da dor quanto da ansiedade, em pessoas com diagnóstico de TEA. Se generalizados dados de pregabalina utilizada no manejo da dor e da ansiedade na população em geral, em pessoas com diagnóstico de dor crônica e TAG respectivamente, espera-se 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: Quando utilizada pela população em geral, em pessoas com diagnóstico de dor crônica e de TAG, há evidência científica apontando para benefício do uso de pregabalina, quando comparada a placebo, no tratamento de dor crônica e de TAG. Contudo, não foram

identificados estudos avaliando a eficácia da pregabalina no alívio dos sintomas de dor e ansiedade, no contexto de TEA. Considerando-se dados provenientes da população em geral, não parece haver benefício em utilizar a pregabalina em comparação a outros tratamentos, como antidepressivos e gabapentina, disponíveis pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Baxter AJ, Brugha T, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. Psychol Med. 2015;45\(3\):601–13.](#)

2. [Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. 2018;3\(2\).](#)

3. [Moore DJ. Acute pain experience in individuals with autism spectrum disorders: a review. Autism. 2015;19\(4\):387–99.](#)

4. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica \[Internet\]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>](#)

5. [Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain. 2010;](#)

6. [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.](#)

7. [Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain. 2000;84\(1\):95–103.](#)

8. [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. The Lancet. 2011;377\(9784\):2226–35.](#)

9. [Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.](#)

10. [Freyenhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. Bmj. 2009;339:b3002.](#)

11. [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: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\)](#)

12. [Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)

13. [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.](#)

14. [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.](#)

15. [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.](#)

16. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)

17. [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.](#)

18. [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)

19. 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.

20. 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.

21. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.

22. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:453–67.

23. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*. 2017;77(4):403–26.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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 (Evento 1, LAUDO14, Página 1), o caso em tela, com 28 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Atualmente, faz uso de pregabalina 175 mg ao dia com vistas ao "alívio de tensão, ansiedade e dores musculares", de olanzapina 10 mg ao dia "para sintomatologia psicótica" e de pericazina 25 mg ao dia para "controlar psicomotricidade e sintomas de hetero e auto agressividade".

O presente parecer técnico versará sobre a utilização de pregabalina no alívio dos sintomas de dor e ansiedade no contexto do TEA.

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) é uma disfunção biológica do desenvolvimento do sistema nervoso central caracterizada por déficits na comunicação e interação social com padrão de comportamentos e interesses restritos e repetitivos. Os sintomas estão presentes em fase bem precoce, mas usualmente se tornam aparentes quando se iniciam as demandas por interação social. A prevalência global é estimada em 7,6:1.000 e é mais comum em meninos (1).

A apresentação clínica e o grau de incapacidade são variáveis e podem estar presentes outras condições comórbidas, como epilepsia, retardo mental e transtorno do déficit de atenção (1). Dificuldade no processamento de estímulos sensoriais, resultando no Transtorno do Processamento Sensorial, podem ocorrer em pessoas com diagnóstico de TEA (3). Tal dificuldade pode se apresentar de várias maneiras, com destaque para a hipersensibilidade

que, pertinente ao caso em tela, pode incluir hipersensibilidade a estímulos dolorosos. A hipersensibilidade a estímulos pode levar ao aumento da ansiedade.

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 (2). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (4). 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 (5). Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (6), resultando em significativo impacto econômico (6–8).

O tratamento do indivíduo com TEA deve ser altamente individualizado, levando em consideração idade, grau de limitação, comorbidades e necessidades de cada paciente (3–5). O objetivo deve ser maximizar a funcionalidade e aumentar a qualidade de vida. Embora não haja cura, a intervenção precoce e intensiva está associada com melhor prognóstico.

A base do tratamento envolve intervenções comportamentais e educacionais, usualmente orientadas por equipe multiprofissional. As diretrizes para o cuidado da pessoa com TEA do Ministério da Saúde preconizam o Projeto Terapêutico Singular (PTS) como a orientação geral para o manejo desses pacientes (4). O PTS deve envolver profissionais/equipes de referência com trabalho em rede e pluralidade de abordagens e visões, levando em consideração as necessidades individuais e da família, os projetos de vida, o processo de reabilitação psicossocial e a garantia de direitos.

O tratamento medicamentoso limita-se ao controle de sintomas associados, como a irritabilidade, sempre após intervenções comportamentais focais mostrarem-se insuficientes (3,4). Mesmo nesse caso, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo, o uso de medicamento deve ser associado a intervenções psicossociais (6). Naqueles pacientes que necessitarão de tratamento medicamentoso, o PCDT recomenda o uso de risperidona para controle da agressividade. Ganho de peso excessivo, sintomas extrapiramidais ou outros efeitos adversos que tenham impacto relevante na saúde e qualidade de vida dos pacientes ou familiares podem justificar a suspensão da risperidona, contanto representem risco maior do que o benefício atingido pela redução do comportamento agressivo.

Para tratamento de condições associadas, como depressão e ansiedade, generalizam-se dados de pacientes sem diagnóstico de TEA (7). Com relação aos sintomas de ansiedade especificamente, há evidências de alívio com o medicamento risperidona (8).

Com relação às opções terapêuticas para manejo de dor crônica, há seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (9). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é o foco único do tratamento.

Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico da dor raramente resulta em seu alívio completo (8): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (10). Para a população em geral, recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (4,8,9). 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. Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (11). Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (9).