



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Pregabalina para dor neuropática

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo Executivo ----- | 3 |
| Contexto ----- | 3 |
| Registro da tecnologia na Anvisa ----- | 3 |
| Estágio de incorporação ao SUS ----- | 4 |
| Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais -- | 4 |
| Pergunta ----- | 5 |
| Métodos ----- | 5 |
| Critérios de inclusão e de seleção ----- | 5 |
| Definição das estratégias e realização das buscas ----- | 6 |
| Seleção das evidências ----- | 6 |
| Avaliação da qualidade das evidências ----- | 6 |
| Evidências ----- | 7 |
| Síntese dos resultados ----- | 9 |
| Conclusão ----- | 9 |
| Referências ----- | 9 |
| Identificação dos responsáveis pela elaboração ----- | 10 |
| Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração ----- | 10 |
| Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado ----- | 10 |

Resumo Executivo

Tecnologia

A pregabalina é um fármaco anticonvulsivante, análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA). A pregabalina diminui a liberação de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio na medula espinhal, incluindo glutamato, norepinefrina, substância P, entre outros.

Indicação

A dor neuropática é aquela decorrente de lesão ou doença que afeta diretamente o sistema somatossensitivo. O diagnóstico é baseado na história clínica e localização anatômica, associadas a testes clínicos comprobatórios. Condições como polineuropatia diabética, neuropatia pós-herpética, radiculopatias compressivas, outras neuropatias periféricas e dor talâmica se encaixam bem nessa definição.

Pergunta

A pregabalina é eficaz na melhora da dor neuropática?

Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas.

Resultados

Foram identificadas 86 referências utilizando as estratégias de busca. Entre estas, foram incluídas duas overviews de revisões sistemáticas, devido à grande produção de evidências sobre o tema.

Conclusão

Evidências de alto nível de qualidade, advindas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, suportam o uso de pregabalina em algumas condições de dor neuropática, especificamente neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética e dor neuropática central.

Contexto

Com relação à definição de dor neuropática, seguindo o novo conceito aceito pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, é descrita como “aquela decorrente de lesão ou doença que afeta diretamente o sistema somatossensitivo”¹. O diagnóstico é baseado na história clínica e localização anatômica, associadas a testes clínicos comprobatórios. Condições como polineuropatia diabética, neuropatia pós-herpética, radiculopatias compressivas, outras neuropatias periféricas e dor talâmica se encaixam bem nessa definição³.

“A dor neuropática se inicia após uma lesão nervosa, provocando mudanças na transmissão e leitura do estímulo doloroso, na medula espinhal e no sistema nervoso central, ao que se denomina neuroplasticidade”².

Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento pregabalina está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), apresentando um total de aproximadamente 20 processos de registro para diversas marcas, incluindo medicamento de referência (Lyrica®), genéricos e similares. A apresentação mais frequente é a de



cápsulas gelatinosas, em embalagens com diferentes concentrações e quantidades. O medicamento está registrado para as seguintes indicações⁴:

- Tratamento da dor neuropática em adultos;
- Terapia adjuvante das crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 12 anos de idade;
- Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos;
- Controle de fibromialgia.

A pregabalina é um fármaco anticonvulsivante, análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), que se liga a uma subunidade auxiliar (proteína $\alpha 2\text{-}\delta$) do canal de cálcio dependente de voltagem, no sistema nervoso central, deslocando a gabapentina. A pregabalina diminui a liberação na medula espinhal de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio, incluindo glutamato, norepinefrina, substância P, entre outros.

A pregabalina é um fármaco antiepilético que, como os de sua classe, é mais eficaz em dores neuropáticas crônicas do que em dores agudas ou nociceptivas⁵. A pregabalina possui um mecanismo de ação similar ao da gabapentina, e este modo de ação confere efeitos antiepiléticos, analgésicos e ansiolíticos. Porém, é mais potente do que gabapentina, sendo por isso utilizado em doses mais baixas.

Estágio de incorporação ao SUS

A pregabalina atualmente não é fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica⁶, no qual a pregabalina não é recomendada. Os fármacos incluídos nesse PCDT são apresentados no Quadro 1. Outros protocolos nacionais para manejo da dor neuropática incluem o Protocolo para Dor Neuropática em Diabetes⁷ (2005) e o em Hanseníase⁸ (2003), ambos publicados pela Associação Médica Brasileira, por meio do Projeto Diretrizes. Nenhum deles inclui a pregabalina. Além disso, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) publicou um Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos⁹, em português, e estimula sua utilização em países de língua portuguesa, incluindo o Brasil. Esse guia inclui a utilização de pregabalina para tratamento da dor neuropática.

Quadro 1. Medicamentos indicados pelo PCDT de Dor Crônica para manejo da dor, incluindo neuropática¹⁰

| Medicamentos ofertados pelo SUS para dor crônica | |
|--|---------------------------|
| Tipo | Classe |
| Codeína | Opiáceo |
| Morfina | |
| Codeína | Opiáceo |
| Morfina | |
| Ácido acetilsalicílico | Anti-inflamatório |
| Ibuprofeno | |
| Dipirona | Analgésico |
| Paracetamol | |
| Amitriptilina | Antidepressivo tricíclico |
| Nortriptilina | |
| Clomipramina | |
| Fenitoina | Antiepiléptico |
| Carbamazepina | |
| Ácido valpróico | |
| Gabapentina | |

Pergunta

A pregabalina é eficaz na melhora da dor neuropática?

P: Pacientes com dor neuropática

I: Pregabalina

C: Outros fármacos disponíveis no SUS para a mesma indicação

O: Eficácia: melhora da dor

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida são revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a utilização da pregabalina no tratamento da dor neuropática, visando a cessação da dor, melhora da dor referida, ou melhora dos sintomas relacionados.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas em duas bases de dados: Pubmed e NICE Evidence. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

| Base | Estratégias | Resultados |
|--|--|------------|
| Pubmed Clinical Queries Revisões sistemáticas | systematic[sb] AND ((“Pregabalin”[Mesh] OR “3-isobutyl GABA”) AND (“Neuralgia”[Mesh] OR “neuropathic pain”[tiab])) | 38 |
| NICE <i>Evidence Search</i> | pregabaline and “neuropathic pain” | 48 |

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 86 referências utilizando as estratégias de busca descritas. Entre essas referências, foram localizadas revisões sistemáticas abordando o fármaco em estudo e a classe farmacológica dos anticonvulsivantes para diversas indicações, incluindo dor neuropática, dor oncológica, dor lombar, dor em traumatismo raquimedular, fibromialgia, dor pré e pós-operatória, além de estabelecerem comparação com diversos comparadores. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, e com a aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, foram selecionados os textos completos de oito referências para avaliação. Duas *overviews* de revisões sistemáticas foram selecionadas.

Avaliação da qualidade das evidências

Como ainda não temos um guia para avaliação de *overviews*, a qualidade metodológica das *overviews* selecionadas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)*¹¹, a qual avalia revisões sistemáticas.



Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2. A avaliação da qualidade metodológica está disponível na Tabela 3.

Tabela 2. Características dos estudos que avaliaram a pregabalina para dor neuropática

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|--------------------------------------|---|---|--|--|-----------|
| Dosenovic et al., 2017 ¹² | Sumarizar e avaliar as evidências das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados sobre intervenções em pacientes com dor neuropática. | <p><i>Overview</i> de revisões sistemáticas.</p> <p>Bases: MEDLINE, Cochrane, DARE, CINAHL, e PsycINFO Até março de 2015.</p> <p>Intervenções: 59% farmacológicas e 15% cirúrgicas.</p> <p>Incluíram 97 revisões sistemáticas sobre o tema, 65 com metanálise e 32 sem metanálise. Entre as indicações mais frequentes, incluíram neuropatia diabética dolorosa (25%), radiculopatia lombossacra (16%) e todos os tipos de neuropatia periférica (11%).</p> | <p>Evidências positivas conclusivas de eficácia foram relatadas para pregabalina nas seguintes indicações: neuropatia diabética dolorosa, dor neuropática central, condições múltiplas de dor neuropática, com evidência de qualidade mediana.</p> <p>Evidências inconclusivas de eficácia foram localizadas para outras condições de dor neuropática periférica.</p> <p>Pregabalina e duloxetine tiveram os melhores resultados de benefício, comparadas a placebo, para condições crônicas de neuropatia periférica.</p> <p>Na neuropatia diabética, em comparação com placebo, a pregabalina, o topiramato e a oxcarbazepina foram superiores na redução da dor.</p> <p>Foi relatada eficácia da pregabalina também na neuralgia pós-herpética.</p> | <p>Mais de 50% das conclusões de resumos de congressos e 80% dos resultados de segurança foram inconclusivos.</p> <p>A maior parte das revisões sistemáticas analisadas foram de qualidade intermediária</p> | 8/11 |

Continua



Conclusão

| Estudo | Objetivo | Métodos | Conclusões | Limitações | Evidência |
|--|--|--|--|---------------------------|-------------|
| <p>Wiffen et al., 2013¹³</p> | <p>Fornecer evidências na forma de uma <i>overview</i> de revisões sistemáticas com relação à eficácia analgésica de medicamentos antiepilépticos na dor neuropática e fibromialgia, além de reportar eventos adversos associados.</p> | <p><i>Overview</i> de revisões sistemáticas da Cochrane.</p> | <p>As evidências, advindas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, mostram que, entre os antiepilépticos, apenas a pregabalina e a gabapentina são eficazes em algumas condições de dor neuropática, como neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e dor neuropática central. Nesses estudos, a redução da dor não foi pronunciada, no entanto, a qualidade de vida e a função melhoraram com redução $\geq 50\%$ na intensidade da dor.</p> <p>Para os outros fármacos antiepilépticos, incluindo a carbamazepina, não houve evidência.</p> <p>Nesses estudos, o número necessário para tratar (NNTs) esteve na faixa de 4 a 10 para o desfecho de redução $\geq 50\%$ na intensidade da dor.</p> | <p>Não há limitações.</p> | <p>9/11</p> |

DWI-MRI: *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, PET/CT: *positron-emission tomography/computed tomography*, PET: *positron-emission tomography*, TC: tomografia computadorizada, RM: ressonância magnética, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Estudos | AMSTAR item | | | | | | | | | | | # Sim |
|------------------------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| Dosenovic et al., 2017 | S | S | S | N | N | S | S | S | S | N | S | 8/11 |
| Wiffen et al., 2013 | S | S | N | N | S | S | S | S | S | S | S | 9/11 |

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Evidências de alto nível de qualidade, advindas de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, suportam o uso de pregabalina em algumas condições de dor neuropática, especificamente neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-herpética e dor neuropática central.

Conclusão

Nesta revisão rápida, as evidências relatam que a pregabalina apresenta efeitos benéficos na redução $\geq 50\%$ na intensidade da dor, qualidade de vida e função na dor neuropática.

Referências

- Miranda CC, Junior S, de Franco L, Pelloso LR. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. *Revista Dor*. 2016;17:2-4.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. E-Book 2.0: Diabetes na Prática Clínica. Capítulo 14 - Dor neuropática: Diagnóstico e tratamento. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/77-capitulo-14-dor-neuropatica-diagnostico-e-tratamento>. Acessado em: 17/08/2017.
- ANVISA. Consultas – Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=7303>. Acessado em: 15/08/2017.
- ANVISA. Bulário eletrônico. LYRICA® pregabalina. Laboratórios Pfizer. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9071512013&pIdAnexo=1842029. Acessado em: 17/08/2017.
- Wiffen PJ, Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007076.
- Brasil. Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dor Crônica. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf>. Acessado em: 30/08/2017.

7. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Diabetes Mellitus: Neuropatia. Fevereiro de 2005. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/diabetes-mellitus-neuropatia.pdf . Acessado em: 30/08/2017.
8. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia. Julho de 2003. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hanseniaze-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia.pdf . Acessado em: 30/08/2017.
9. Kopf A, Patel NB. Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos. Seattle (DW): International Association for the Study of Pain. 2010. Disponível em: https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Portuguese.pdf. Acessado em: 30/08/2017.
10. CONASS. MS incorpora protocolo de tratamento da dor crônica. Disponível em: <http://www.conass.org.br/ms-incorpora-protocolo-de-tratamento-da-dor-cronica/>. Acessado em: 30/08/2017.
11. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
12. Dosenovic S, Kadic AJ, Miljanovic M, Biocic M, Boric K, Cavar M, Markovina N, Vucic K, Puljak L. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg* 2017;125:643–52.
13. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**