

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Maio de 2021

Lidocaína para dor neuropática localizada

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes:

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA.....	17
Figura 2: ALGORITMO DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA A DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA, PROPOSTO POR ALLEGRI ET AL (2016) ¹¹	19
Figura 3: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	25
Figura 4: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ECR DE BARON ET AL., 2009, PELA FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS DA COCHRANE.	28
Figura 5: FOREST-PLOT DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE SNEDECOR ET AL., 2013 ²⁷ PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA NRS.....	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIÉPILEPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA ¹⁶	18
Quadro 2: VALOR UNITÁRIO DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).....	21
Quadro 3: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).	22
Quadro 4: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.	22
Quadro 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.	24
Quadro 6: QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIADAS PELA FERRAMENTA DE AMSTAR2. ...	29
QUADRO 7: CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.	33
Quadro 8: CUSTO DO TRATAMENTO COM LIDOCAÍNA EMPLASTRO, GABAPENTINA E PREGABALINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA (BPS, 2020).	34
Quadro 9: ESTIMATIVAS DE CUSTO DOS TRATAMENTOS ANUAIS COM LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO, NAS POSOLOGIAS MÍNIMA E USUAL.	35
Quadro 10: ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES COM DNL EM 2019.	35
Quadro 11: MARKET SHARE DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO E GABAPENTINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL...36	36
Quadro 12: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO36	36
Quadro 13: CENÁRIO 3- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA EMPLASTRO 5% COM A PREVALÊNCIA AFERIDA E DOSES MÍNIMAS.	37
Quadro 14: CENÁRIO 4- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA EMPLASTRO 5% COM AS PREVALÊNCIAS AFERIDA E DOSES USUAIS.	37
Quadro 15: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO A PREVALÊNCIA MÍNIMA NA LINHA DE BASE, E SUBSEQUENTE INCIDÊNCIA E TAXA DE DESCONTINUAÇÃO.	38
Quadro 16: CENÁRIO 1 - CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO COM A PREVALÊNCIA MÍNIMA DA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E DOSE MÍNIMA DO MEDICAMENTO.....	38
Quadro 17: CENÁRIO 2 - CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO COM A PREVALÊNCIA MÍNIMA DE DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E DOSE USUAL DO MEDICAMENTO.....	38
Quadro 18: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E PÓS-HERPÉTICA.....	42
Quadro 19: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3.	47
Quadro 20: RELAÇÃO DOS ESTUDOS QUE ATENDERAM OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, MAS NÃO FORAM DESCRITOS.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (SUMMARY OF FINDINGS [SOF] DO SOFTWARE GRADE PRO).....	30
Tabela 2: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA.	39

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	EXECUTIVE SUMMARY	13
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA	16
5.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	16
5.2	Diagnóstico	16
5.3	Tratamento recomendado	17
6.	AS TECNOLOGIAS	20
6.1	Farmacodinâmica	20
6.2	Ficha técnica	20
6.3	Preço das tecnologias	21
7.	MÉTODO	22
7.1	Objetivos do relatório	22
7.2	Pergunta	22
7.3	Estratégia de busca	22
7.4	Risco de viés e avaliação da qualidade do relato	23
7.5	Elegibilidade e triagem	23
7.6	Análise de dados	23
7.7	Resultados	23
7.8	Descrição dos Estudos	25
7.9	Avaliação da qualidade	27
8	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	32
9	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	34
10	DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	39
11	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	41
12	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
13	IMPLEMENTAÇÃO	43
14	CONSIDERAÇÕES GERAIS	43
15	REFERÊNCIAS	45
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1	47
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2	48

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do emplastro de lidocaína 5% para o tratamento da dor neuropática localizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do emplastro de lidocaína 5%, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lidocaína emplastro 5% (Toperma®).

Indicação: Tratamento da dor neuropática localizada crônica.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A dor neuropática é caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo, com distribuição neuroanatômica, e por experiências sensoriais como alodinia e disestesia na área dolorosa. Estima-se que a prevalência de dor neuropática esteja entre 7 e 8% da população em geral, sendo que 60% dos pacientes com dor neuropática apresentam dor localizada, ou seja, dor que afeta uma área específica e bem circunscrita do corpo. Pacientes com Dor Neuropática Localizada (DNL) devem ser capazes de apontar para a área da dor ou pele anormalmente sensível e, além disso, a área de dor máxima deve ser relativamente constante ao longo do tempo. No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento da dor crônica é direcionado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. Muito embora o PCDT aborde diferentes tipos de dor crônica, a DNL não é contemplada especificamente. Os medicamentos de uso tópico parecem ter um papel no manejo da DNL, em segunda linha de tratamento, e por esse motivo foi considerada a avaliação do emplastro de lidocaína 5% como alternativa terapêutica no tratamento dessa condição.

Pergunta: O uso da lidocaína emplastro 5% é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com dor neuropática pós-herpética e localizada, em comparação à gabapentina e à pregabalina?

Evidências científicas: Foram recuperadas quatro revisões sistemáticas com meta-análise que atenderam aos critérios de elegibilidade, observou-se que todas incluíram apenas o ensaio clínico randomizado de Baron et al., 2009 e seus resultados não apresentavam divergências e inconsistências entre si. Dessa forma, optou-se por atualizar a revisão mais recente e com maior número de estudos incluídos, Buksnys et al., 2019. A revisão sistemática revelou que não houve diferenças estatisticamente significantes nas comparações indiretas entre o grupo de pacientes que recebeu o emplastro de lidocaína 5% e pregabalina, para os desfechos de redução da dor absoluta avaliada pela escala NRS (do inglês, *Numeric Rating Scale*) – para pacientes com neuropatia diabética periférica [duração de estudo até 12 meses: DM -0,43 (IC95% - 1,31 a 1,08); qualquer duração de estudo: DM -0,58 (IC95% -1,48 a 0,90)] e para pacientes com neuralgia pós herpética [duração de estudo até 12 meses: DM -0,40 (IC95% -1,38 a 0,98); qualquer duração de estudo: DM -0,41 (IC95% -1,19 a 0,98)]; e para a redução da dor em 30% e 50% na mesma escala. Para pacientes com neuropatia diabética periférica, os grupos foram semelhantes tanto na dose de 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,63 [IC95% 0,82 a 4,90]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,43 (IC95% 0,67 a 2,96), quanto na dose de 600 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,09 [IC95% 0,67 a 2,65]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,8 (IC95% 0,57 a 2,07), independentemente da duração do estudo. Não foi possível realizar comparação direta ou indireta entre gabapentina e o emplastro de lidocaína para nenhum desfecho. A avaliação da qualidade metodológica evidenciou qualidade criticamente baixa para o estudo de Buksnys e colaboradores (2019), e

todos os desfechos avaliados apresentaram qualidade da evidência muito baixa, segundo o método *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

Avaliação econômica: Para essa avaliação, considerou como comparadores a gabapentina (já disponível no Sistema Único de Saúde [SUS]) e a pregabalina. Considerando a evidência obtida por meio da literatura avaliada, e assumindo-se que a lidocaína emplastro 5%, a gabapentina e pregabalina apresentam a mesma efetividade para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada e pós herpética, de acordo com os resultados apresentados no estudo de Snedecor et al. 2013, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde, e o horizonte temporal adotado foi de um ano. Os custos assumidos foram restritos aos de aquisição dos medicamentos e os preços de aquisição foram obtidos pelo menor preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), e a dose assumida foi aquela prevista na bula dos medicamentos. Para o tratamento com lidocaína emplastro 5%, foi considerado que o paciente utilizaria o mesmo durante 14 dias ao mês, conforme a média verificada pelo ECR de Baron et al., 2009²⁴, enquanto a gabapentina e a pregabalina seriam utilizadas continuamente, ou seja, trinta dias por mês. Dessa forma, para uma mesma efetividade, a lidocaína emplastro 5% apresentam um custo incremental anual por paciente de R\$ 918,00 em relação à gabapentina.

Avaliação de impacto orçamentário: Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, sendo obtidos pelo menor preço registrado no SIASG, via BPS, para compras públicas administrativas federais. Assumiu-se como pressuposto que atualmente, considerando-se o contexto SUS, os pacientes com dor neuropática são tratados com gabapentina, optando-se por um *market share* inicial de 30% para a lidocaína emplastro 5%, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 50% no quinto ano (conforme Diretrizes Metodológicas Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde). A partir dessas premissas, foram estimados quatro cenários de gasto com a incorporação da lidocaína emplastro 5%, variando-se as prevalências de dor neuropática localizada (epidemiológica e aferida) e as doses dos medicamentos (mínima e usual). No cenário considerando a estimativa epidemiológica de indivíduos com dor neuropática localizada, estimou-se um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 3,66 a R\$ 5,13 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada. Considerando a demanda aferida, por outro lado, estima-se um custo incremental de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada. Cabe ressaltar, entretanto, que a alta taxa de falha terapêutica com a lidocaína emplastro 5% (76,27% ao ano), poderá ocasionar gastos com os outros medicamentos disponíveis no SUS, uma vez que esses pacientes com falha à lidocaína serão tratados com os medicamentos sistêmicos para dor crônica. Ademais, permanecem incertezas quanto à população elegível ao tratamento com a lidocaína emplastro 5%, além de incertezas acerca da duração do tratamento, posologia e eventual necessidade de associação de medicamentos.

Experiência internacional: Apenas o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática pós-herpética, sendo restrita aos pacientes intolerantes ou sem eficácia às terapias sistêmicas de primeira linha. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) não recomendam o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): O medicamento mirogabalin foi detectado no MHT para pacientes com dor neuropática localizada e pós-herpética.

Considerações finais: Quanto à eficácia, a revisão sistemática revelou que não houve diferenças estatisticamente significantes, nas comparações indiretas entre o grupo de pacientes que recebeu o emplastro de lidocaína 5% e pregabalina, para os desfechos de redução da dor avaliada pela escala NRS e para a redução da dor em 30% e 50%. Não foi possível realizar comparação direta ou indireta entre gabapentina e o emplastro de lidocaína. Assim, os resultados sugerem que a tecnologia em avaliação não é superior às alternativas terapêuticas atualmente disponibilizadas pelo SUS, além de apresentar altas taxas de falha terapêutica. Entretanto, deve-se considerar que os estudos incluídos apresentaram baixa qualidade metodológica e a certeza na evidência foi muito baixa. A custo-minimização revelou que, assumindo mesma efetividade para as três tecnologias avaliadas, o custo incremental anual seria de R\$ 918,00 por paciente, em comparação com a gabapentina. Com relação ao impacto orçamentário, estima-se que o custo decorrente da incorporação do emplastro de lidocaína 5% seja de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da prevalência da dor neuropática e da posologia dos medicamentos. Ressalta-se, entretanto, que existem incertezas atreladas à estimativa da população elegível e das posologias utilizadas em mundo real.

Recomendação Preliminar da Conitec: Na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, em 06 de maio de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lidocaína para o tratamento da dor neuropática crônica localizada. A deliberação considerou o fato da tecnologia não ter demonstrado diferença significativa em eficácia e segurança quando comparado à gabapentina.

4. EXECUTIVE SUMMARY

Technology: 5% lidocaine patch

Context: treatment of chronic localized neuropathic pain

PICO question: Is the use of 5% lidocaine-patch effective, safe and cost-effective for the treatment of patients with localized neuropathic pain compared to gabapentin and pregabalin?

Scientific evidence: After literature search, 3,541 references were retrieved, of which 673 were excluded because they were duplicated and 20 had their full texts evaluated for confirmation of eligibility. In this phase, 16 studies were excluded because they did not meet at least one of the inclusion criteria and four studies met the eligibility criteria, all of which were systematic reviews with meta-analysis. Among these four studies, it was observed that they all included in the meta-analysis the same RCT, and their results did not present divergences and inconsistency between them. Thus, it was decided to update the most recent review. There was no statistical difference between lidocaine patch 5% and pregabalin in pain reduction (measured by the Numeric Rating Scale) - for patients with peripheral diabetic neuropathy [study duration up to 12 months: MD -0.43 (95% CI -1.31 to 1.08); any study duration: MD -0.58 (95% CI -1.48 to 0.90)]; and for patients with post-herpetic neuralgia [study duration up to 12 months: MD -0.40 (95% CI -1.38 to 0.98); any study duration: MD -0.41 (95% CI -1.19 to 0.98)]; For pain reduction by 30% and 50% on the same scale, there was not statistically significant difference between both groups. For patients with peripheral diabetic neuropathy, the groups were similar both at the dose of 300 mg (only studies lasting up to 2 weeks: RR 1.63 [95% CI 0.82 to 4.90]); studies lasting less than 12 months: RR 1.43 (95% CI 0.67 to 2.96) and 600 mg (only studies lasting up to 2 weeks: RR 1.09 [95% CI 0.67 to 2.65]); studies with duration both shorter and longer than 12 months: RR 1.8 (95% CI 0.57 to 2.07), regardless of the duration of the study. The methodological quality assessment showed a critically low quality for the study by Buksnys and colleagues (2019), and all the evaluated outcomes presented very low quality of evidence, according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation method.

Cost-effectiveness analysis (ACE): For this assessment, gabapentin (already available in the Unified Health System [SUS]) and pregabalin were used as comparators. Considering the evidence obtained in the systematic review, and assuming that 5% lidocaine plaster, gabapentin and pregabalin have the same effectiveness for the treatment of patients with localized neuropathic pain, a cost-minimization economic assessment was conducted. The perspective adopted was that of the health system, and the time horizon adopted was one year. The costs incurred were restricted to the acquisition of medicines and the purchase prices were obtained at the lowest price recorded in the Integrated General Services Administration (SIASG) via Bank Rates in Health (BPS), and the dose taken was that provided for in package insert. For the treatment with 5% lidocaine plaster it was considered that the patient would use it for 14 days a month, according to the average dosage verified in the RCT of Baron et al., 2009, while gabapentin and pregabalin would be used continuously, that is, thirty days a month. Thus, for the same effectiveness, 5% lidocaine has an annual incremental cost per patient of BRL 918.00 compared to gabapentin.

Budgetary Impact Assessment (BIA): The costs assumed in this analysis were restricted to the acquisition of the medicines, being considered as the lowest price registered at SIASG via BPS, for federal public administrative purchases. It was assumed that currently, in SUS, patients with neuropathic pain are treated with gabapentin, opting for an initial market share of 30% for lidocaine plaster 5%, with annual increments of the same value, reaching 50% in the fifth year (according to Methodological Guidelines for Budget Impact Analysis of the Ministry of Health). From these premises, four spending scenarios with the incorporation of 5% lidocaine plaster were estimated, varying the prevalence of localized neuropathic pain (epidemiological and measured) and medication doses (minimum and usual). In the scenario considering the epidemiological estimate of individuals with localized neuropathic pain, an accumulated five-year incremental cost of BRL 3.66 to BRL 5.13 billion was estimated, depending on the dose of drugs used. Considering the measured demand, on the other hand, an incremental cost of R\$ 4.07 billion to R\$ 6.99 billion is estimated, depending on the dose of drugs used. It is worth mentioning, however, that the high rate of therapeutic failure with lidocaine plaster 5% (76.27% per year), may cause additional expenses with the other drugs available in SUS, since these patients with lidocaine failure will be treated with systemic drugs for chronic pain. In addition, uncertainties remain regarding the population eligible for treatment with 5% lidocaine plaster, in addition to uncertainties about the duration of treatment, dosage and eventual need for combination of medications.

International Experience: Only the SMC recommends the use of lidocaine patch for the treatment of postherpetic neuropathic pain, being restricted to patients intolerant or not effective to first-line systemic therapies. NICE, CADTH and PBAC do not recommend the use of lidocaine plaster for the treatment of neuropathic pain.

Horizon scanning (HS): The medicine mirogabalin was detected in the MHT for patients with localized and post-herpetic neuropathic pain.

Final considerations: As for efficacy, the systematic review revealed that there were no statistically significant differences in the indirect comparisons between the group of patients who received the 5% lidocaine patch and pregabalin, for the pain reduction outcome assessed by the NRS scale and for the reduction of pain in 30% and 50%. Thus, the results suggest that the lidocaine patch is not superior to the therapeutic alternatives currently available by SUS, in addition to presenting high rates of therapeutic failure. However, the included studies had low methodological quality and the certainty in the evidence was very low. The cost-minimization revealed that, assuming the same effectiveness for the three technologies evaluated, the annual incremental cost would be R\$ 918.00 per patient, in comparison to the alternative currently available in SUS (gabapentin). Regarding the budgetary impact, an incremental cost of R\$ 4.07 to R\$ 6.99 billion is estimated, depending on the prevalence of neuropathic pain and the dosage of medications. It should be noted, however, that there are uncertainties regarding the estimate of the eligible population and the dosages used in the real world.

Preliminary Recommendation: At the 97th Ordinary Meeting, on May 6, 2021, the Plenary decided that the matter should be made available for public consultation with a preliminary recommendation unfavorable to the coverage of



lidocaine patch for the treatment of localized neuropathic chronic pain. The deliberation considered that the technology under evaluation was not significantly different in efficacy and safety when compared with gabapentin.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês International Association for the Study of Pain) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial. A dor pode ser aguda ou crônica, e o que as diferencia é a persistência da dor por período igual ou maior a três meses em indivíduos com dor crônica^{1,2}. Atualmente, a dor crônica não é mais considerada apenas um sintoma, e foi classificada na 11ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-11) como uma condição clínica por si própria².

A dor crônica pode ter diferentes origens, sendo as principais a origem nociceptiva e a neuropática. A dor de origem nociceptiva se refere a condições dolorosas decorrentes de danos ao tecido não-neural que incorrem na ativação de nociceptores; enquanto a dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial propriamente dito¹. A dor neuropática, objetivo do presente relatório, é caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo, com distribuição neuroanatômica, e por experiências sensoriais como alodinia e disestesia na área dolorosa³. Sensações dolorosas comumente relatadas pelos pacientes são queimação, dor intensa, formigamento, aperto ou sensações elétricas, bem como a perda de percepção nociva, mecânica ou térmica⁴. Estima-se que a prevalência de dor neuropática esteja entre 7 e 8% da população em geral^{5,6}, sendo particularmente alta entre indivíduos com diabetes (16-26%)⁷, câncer (10,8%)⁸, e após infecção por herpes zoster (8-19%)⁷, e apresentando incidência anual estimada em aproximadamente 1%⁹. A dor neuropática crônica é mais frequente em mulheres do que em homens (8% versus 5,7%, respectivamente) e em pacientes > 50 anos de idade em comparação aos com idade inferior a 49 anos (8,9% versus 5,6%, respectivamente) e afeta mais comumente a parte inferior das costas e membros inferiores, pescoço e membros superiores. A dor neuropática apresenta uma carga econômica considerável, com custo médico superior ao de dores não neuropáticas (custo 39,8% superior) e taxas de absenteísmo também mais elevadas (21,5%)¹⁰.

5.2 Diagnóstico

A dor neuropática pode ser originada por lesões no sistema nervoso central (por exemplo, após acidente vascular encefálico, lesão na medula espinhal ou em pacientes com esclerose múltipla); ou no sistema nervoso periférico (em pacientes com neuralgia pós-herpética, lesão de nervos periféricos e neuropatia diabética)¹¹. Estima-se que 60% dos pacientes com dor neuropática apresentam dor localizada, ou seja, dor que afeta uma área específica e bem circunscrita do corpo. Pacientes com Dor Neuropática Localizada (DNL) devem ser capazes de apontar para a área da dor ou pele anormalmente sensível e, além disso, a área de dor máxima deve ser relativamente constante ao longo do tempo¹².

A suspeita de dor neuropática deve ser investigada e confirmada por testes físicos (toque, vibração, calor/frio, pressão, agulhadas), pelo histórico médico do paciente e distribuição anatômica da dor. Ferramentas para determinar a intensidade e tipo de dor também são utilizadas no diagnóstico, como por exemplo a Escala Visual Analógica (EVA), que avalia quantitativamente a dor; e a *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign* (LANSS)¹³, que distingue com boa confiabilidade os diferentes tipos de dor. Se a dor for consistente e circunscrita a uma área menor que uma folha de papel A4, diagnostica-se a DNL¹⁴. É interessante também investigar condições de base predisponentes, como diabetes, câncer ou infecção prévia por herpes zoster¹⁵. Um algoritmo de diagnóstico foi proposto por Treede et al¹⁵ e está apresentado na Figura 1.

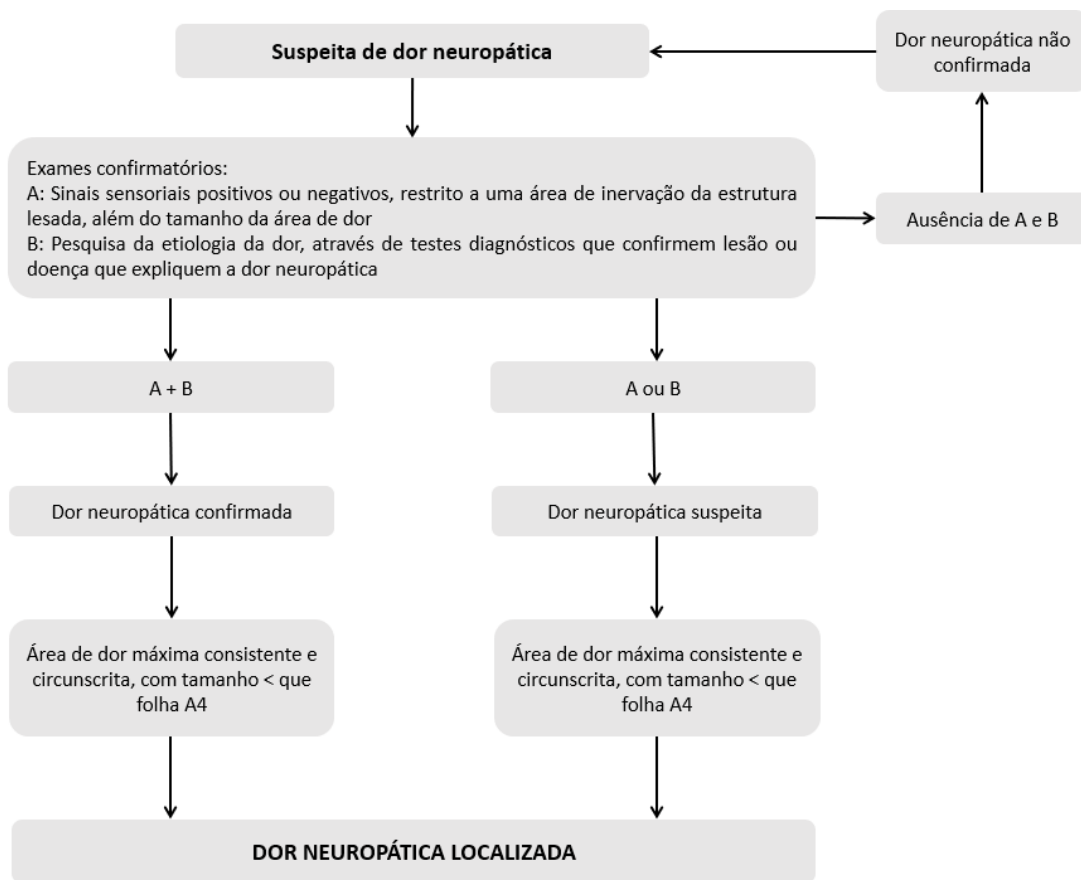


Figura 1: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA

Adaptado de Treede et al (2008)¹⁵.

5.3 Tratamento recomendado

No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento da dor crônica é direcionado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica¹⁶. Para tratar a dor neuropática, o PCDT recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos como opções iniciais, reservando os opióides apenas para pacientes refratários às outras

alternativas farmacológicas (Quadro 1). Essa recomendação também é observada em outras diretrizes, como a do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁷, da *Canadian Pain Society (CPS)*¹⁷ e da *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*¹⁸. Com relação ao tempo de tratamento, o PCDT define que a duração é variável conforme a necessidade do paciente, e que a ausência de efetividade dos medicamentos nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos adversos incontroláveis são critérios para interrupção do tratamento¹⁶.

Quadro 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIEPILÉPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA¹⁶.

Medicamento	Apresentação	Posologia
Amitriptilina	comprimidos de 25 e 75 mg	25 – 100 mg/dia
Nortriptilina	cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg	10 – 150 mg/dia
Clomipramina	comprimidos de 10 e 25 mg	25 – 250 mg/dia
Fenitoína	comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/mL	100 – 600 mg/dia
Carbamazepina	comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/mL	400 – 1.200 mg/dia
Ácido valpróico	cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/mL	250 – 750 mg/dia
Gabapentina	cápsulas de 300 e 400 mg	300 – 1.800 mg/dia

Muito embora o PCDT aborde diferentes tipos de dor crônica, a DNL não é contemplada especificamente¹⁶. Os medicamentos de uso tópico, que parecem ter um papel no tratamento da DNL, de acordo com os protocolos do NICE, ENFS e CPS tópicos^{7,18–20}, não são mencionados no PCDT da dor crônica¹⁶. Destaca-se, entretanto, que não há consenso sobre as linhas de tratamento da dor localizada nas diretrizes disponíveis. A maior parte dos protocolos recomenda o uso de antidepressivos e antiepiléticos em primeira linha, com o tratamento tópico aparecendo na segunda linha em diante para tratar neuropatias periféricas, em especial a Neuralgia Pós-Herpética (NPH)^{7,17,21,22}.

Uma vez que não há diretriz específica para tratar a DNL, Allegri e colaboradores (2016)¹¹ propuseram um algoritmo de tratamento específico para a dor localizada (Figura 3). Nesse algoritmo, os autores propõem iniciar o tratamento com um medicamento tópico e, em caso de resposta inadequada, iniciar o uso de tratamentos sistêmicos¹¹. As principais vantagens do tratamento tópico relatadas pelos autores são sua capacidade de controle da dor, com perfil de segurança melhor que os tratamentos sistêmicos, o que justificaria seu uso como primeira escolha¹¹. Entretanto, essas recomendações ainda são incipientes e, diante dos aparentes benefícios dos medicamentos tópicos, parece ser adequado avaliá-los para tratar a DNL.

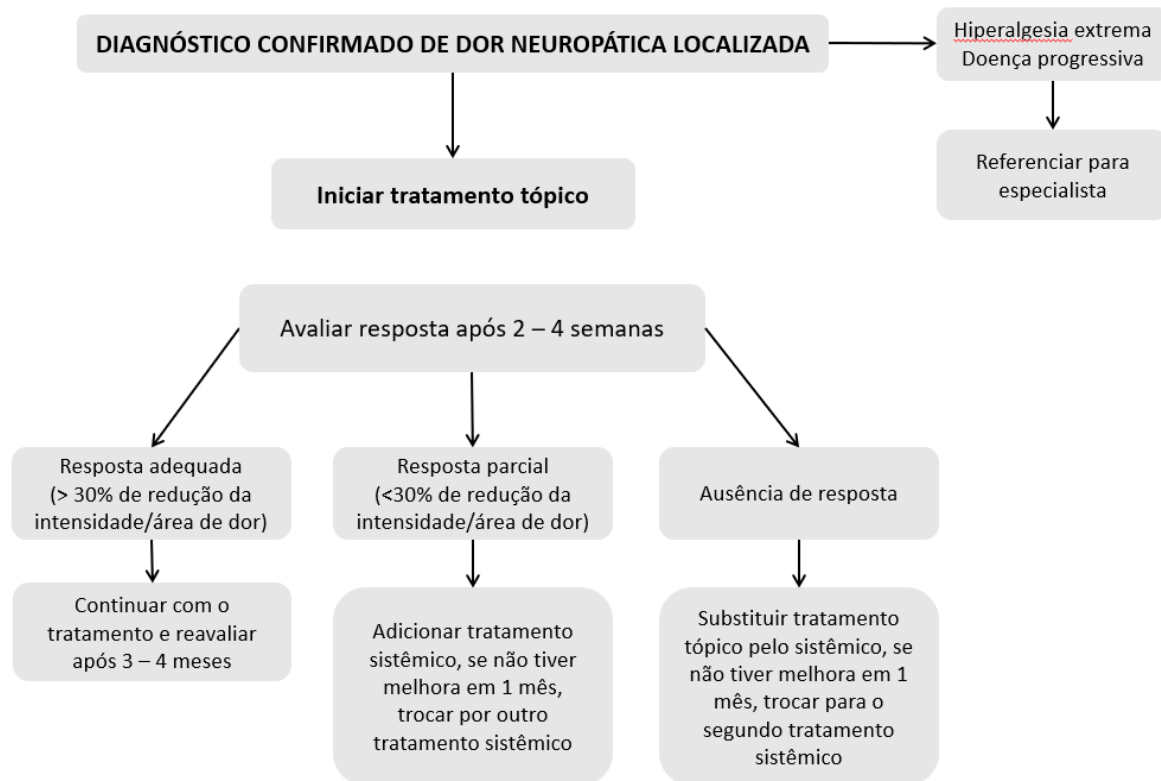


Figura 2: ALGORITMO DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA A DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA, PROPOSTO POR ALLEGRI ET AL (2016)¹¹.

Adaptado de Allegri et al (2016)¹¹.

6. AS TECNOLOGIAS

6.1 Farmacodinâmica

O mecanismo do efeito analgésico local do emplastro de lidocaína ocorre devido à estabilização das membranas neuronais, que se acredita causar retro regulação dos canais de sódio, resultando na diminuição da dor. Assim, o emplastro de lidocaína 5% tem um modo duplo de ação: o componente farmacológico e o componente de proteção mecânica das áreas sensíveis da pele pelo próprio emplastro²³.

6.2 Ficha técnica

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Lidocaína
Nome comercial	Toperma®
Apresentação	Emplastro 5%
Detentor do registro	Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda
Fabricante	Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	O medicamento é indicado para o tratamento da dor neuropática associada à infecção anterior por herpes zoster (neuralgia pós-herpética, NPH) e para o tratamento da DNL ²³ .
Indicação proposta	Tratamento da dor neuropática localizada.
Posologia e Forma de Administração	A área dolorida deve ser coberta com o emplastro uma vez por dia por até 12 horas, dentro de um período de 24 horas. No total, não mais que três emplastros devem ser utilizados ao mesmo tempo. O emplastro deve ser aplicado à pele intacta, seca e não irritada. Cada emplastro deve ser utilizado por no máximo 12 horas. O intervalo subsequente sem emplastro deve ser de pelo menos 12 horas. O emplastro pode ser aplicado a qualquer momento durante o dia ou à noite ²³ .

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): No Brasil, a patente da lidocaína PI 0404222-0 foi depositada em 07/06/2004 no INPI e segue em análise. A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) é o depositante dessa patente².

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer excipiente da fórmula. O emplastro também é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a anestésicos locais do tipo amida (ex.: bupivacaína, etidocaína, mepivacaína e prilocaína). O emplastro não deve ser aplicado na pele inflamada ou lesionada, como com lesões ativas de herpes zoster, dermatites atópicas ou feridas²³.

Precauções e advertências: O emplastro não deve ser aplicado às membranas mucosas. Evite o contato do emplastro com a área dos olhos. O emplastro contém propilenoglicol, que pode causar irritação à pele. Ele também contém metilparabeno e propilparabeno, que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas). O emplastro deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal grave ou insuficiência hepática grave. Desta forma, o emplastro de lidocaína 5% não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário²³.

² Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/instituto-nacional-da-propriedade-industrial>. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>

Eventos adversos: As reações adversas mais comumente notificadas foram: reações no local de administração incluindo eritema e erupção cutânea; prurido, queimação, dermatites, eritema ou vesícula no local da aplicação; dermatites; irritação na pele e prurido²³.

6.3 Preço das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os valores fornecidos na tabela CMED de 2021 da lidocaína 5% emplastro.

Quadro 2: VALOR UNITÁRIO DA LIDOCAÍNA 5% EMLASTRO DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG via BPS (compras públicas federais) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Lidocaína 5% emplastro	R\$ 3,12	R\$ 8,53

*Menor preço obtido no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas, no período entre 13/04/2019 a 13/04/2020. ** PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 02/10/2020.

7. MÉTODO

7.1 Objetivos do relatório

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da lidocaína emplastro 5% para tratamento de pacientes com dor neuropática localizada, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

7.2 Pergunta

Para atender ao objetivo do presente relatório foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: o uso da lidocaína emplastro 5% é eficaz, seguro e custo-efetivo comparado à gabapentina e à pregabalina para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada? A pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada pode ser consultada no quadro 3.

Quadro 3: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com dor neuropática localizada
Intervenção (tecnologia)	Lidocaína emplastro 5%
Comparação	Apresentações orais de gabapentina e pregabalina
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: redução da dor Desfechos secundários: qualidade de vida, eventos adversos, descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

7.3 Estratégia de busca

Uma estratégia de busca estratégica foi construída para avaliar a eficácia e a segurança da lidocaína emplastro 5% para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada.

Quadro 4: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	(("Lidocaine"[Mesh] OR lidocaine OR lidocaine patch OR lidocaine transdermal patch)) AND ("Neuralgia"[Mesh] OR neuralgia OR Neuropathic Pain)	1.048
Embase	('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain') AND [embase]/lim AND ('lidocaine'/exp OR 'lidocaine' OR 'lidocaine patch' OR 'lidocaine transdermal patch') AND [embase]/lim	2.493

7.4 Risco de viés e avaliação da qualidade do relato

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Caso estivessem presentes, ECRs seriam avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB²⁴ e RS por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2²⁵. Sabe-se que o AMSTAR-2 não é adequado para avaliar a qualidade metodológica em RS com meta-análise em rede (NMA), mas mantivemos pois consideramos importante avaliar a parte de revisão sistemática seguindo seus critérios.

7.5 Elegibilidade e triagem

Como critério de inclusão, foram restritos estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliasse, a lidocaína emplastro 5% em comparação com as apresentações orais de gabapentina e/ou pregabalina em pacientes com dor neuropática localizada. Foram considerados como desfechos primários de eficácia a redução da dor e qualidade de vida. Já para os desfechos de segurança foram extraídos os principais eventos adversos relatados nos estudos e a descontinuação de tratamento devido aos mesmos. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores independentes. O processo de seleção foi realizado utilizando o *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

7.6 Análise de dados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

7.7 Resultados

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Embase (Quadro 5), foi recuperado um total de 3.541 referências (1.048 no Medline, 2.493 no Embase), sendo estas inseridas em um gerenciador de referências (EndNote®8.0) para remoção das 673 duplicadas. Foram triadas, por revisores independentes, 2.868 referências por meio da leitura de títulos e resumos, dentre as quais 20 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Nessa fase, 16 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. Este processo foi realizado por

meio do Rayyan QCRI, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão). As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no Material Suplementar 1. Quatro estudos cumpriram os critérios de elegibilidade, sendo todos RS com meta-análises, entretanto apenas um foi descrito para fins deste relatório (Figura 3), uma vez que apenas o ECR de Baron et al., 2009²⁶ foi incluído em todas as RS e seus resultados não apresentavam divergências e inconsistências entre si (Material Suplementar 2).

Quadro 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	("Lidocaine"[Mesh] OR lidocaine OR lidocaine patch OR lidocaine transdermal patch)) AND ("Neuralgia"[Mesh] OR neuralgia OR Neuropathic Pain)	1.048
Embase	('neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain') AND [embase]/lim AND ('lidocaine'/exp OR 'lidocaine' OR 'lidocaine patch' OR 'lidocaine transdermal patch') AND [embase]/lim	2.493

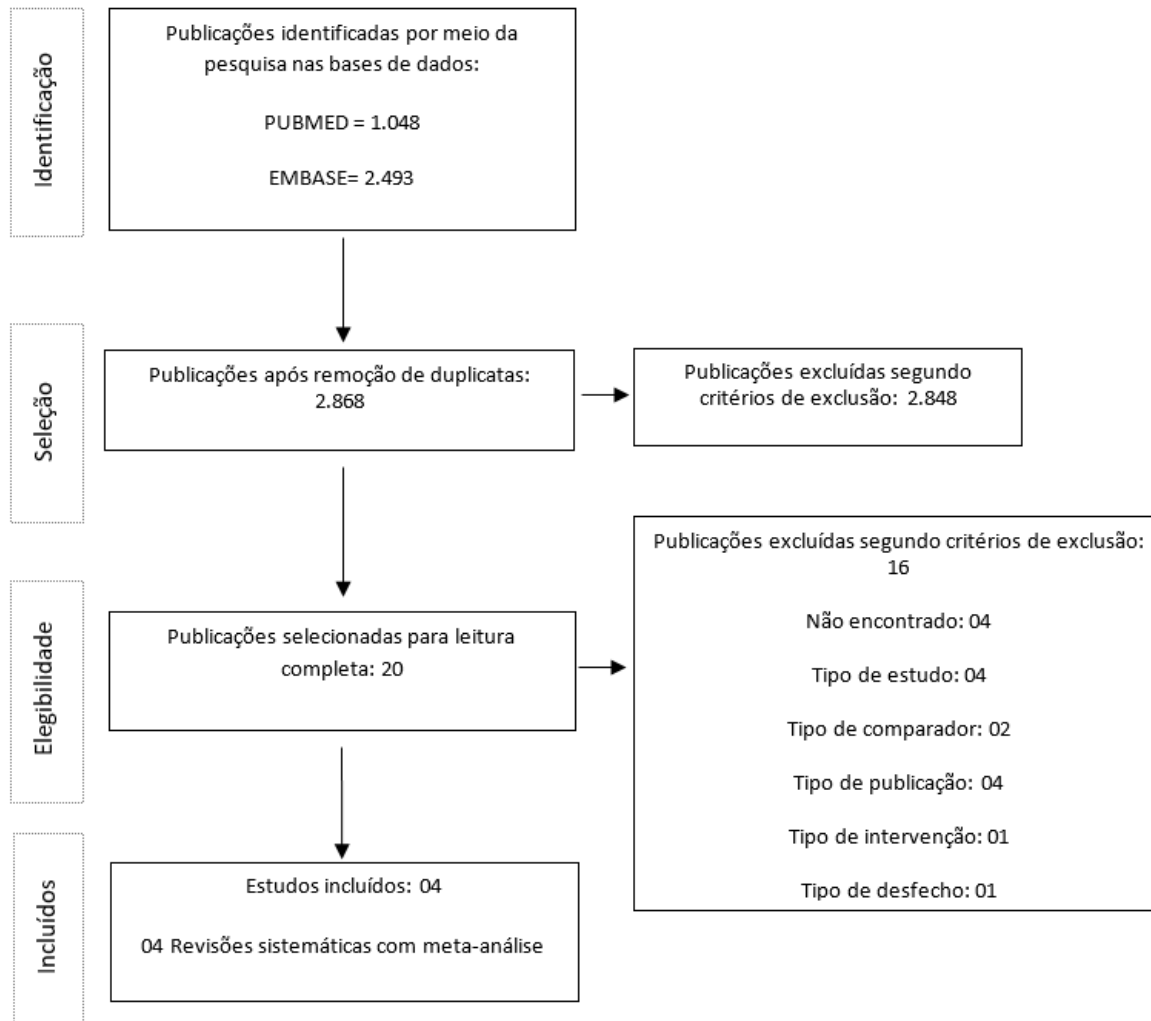


Figura 3: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

7.8 Descrição dos Estudos

Conforme mencionado anteriormente, dentre as quatro RS com meta-análise incluídas, observou-se que todas incluíram apenas o ECR de Baron et al., 2009²⁶ e seus resultados não apresentavam divergências e inconsistência entre si (Material Suplementar 2). Dessa forma, optou-se por atualizar a RS mais recente, com maior número de estudos incluídos e com melhor qualidade metodológica, Buksnys et al., 2019²⁷. No entanto, não foram encontrados estudos adicionais para atualizar essa RS, mantendo-se assim apenas a descrição dos resultados da mesma. Ressalta-se que nem a RS de Buksnys et al., 2019²⁷, nem as demais RS, compararam a lidocaína com a gabapentina (medicamento atualmente disponível no SUS), uma vez que não existem estudo primários *head-to-head* que comparem essas duas tecnologias nem estudos primários com comparadores em comum entre si, o que inviabiliza a construção da meta-análise em rede com a gabapentina. Sabe-se da existência de ECR que compararam a gabapentina ao placebo para o tratamento de outras condições clínicas, que não a dor neuropática localizada. Contudo, não é viável sintetizar os

resultados de estudos com pacientes com condições clínicas distintas em uma mesma meta-análise em rede, uma vez que as respostas às intervenções variam de acordo com a doença.

Buksnys et al., 2019²⁷ realizaram uma RS com meta-análise em rede de ECR, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do emplastro de lidocaína 5% *versus* pregabalina em pacientes com dor neuropática periférica crônica. Foram incluídas na RS 111 estudos, que abrangiam diferentes tipos de dor neuropática: Neuropatia Periférica Diabética (NPD), NPH, dor neuropática pós-cirúrgica ou pós-traumática e dor neuropática periférica de várias origens (denominada pelo autor como dor neuropática mista), contudo, ressalta-se que os resultados foram estratificados por subgrupo da população. Os desfechos avaliados foram: número de pacientes que atingiram redução da dor de 30% e 50%, diferença de pontuação da escala NRS (do inglês, *Numeric Rating Scale*) da linha de base ao fim do acompanhamento e qualidade de vida. A dose do emplastro de lidocaína 5% variou de um a quatro emplastos por dia, enquanto a dose de pregabalina variou de 150 a 600 mg/dia.

7.8.1.1 Desfechos de eficácia

7.8.1.1.1 Neuropatia Periférica Diabética

Redução da dor

- Diferença de pontuação da escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento

Buksnys et al (2019)²⁷ avaliaram o desfecho de diferença na escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento por meio de meta-análise indireta. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre emplastro de lidocaína 5% e pregabalina 300 mg, independentemente do tempo de duração do estudo (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,43 [IC95% -1,31 a 1,08]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,58 (IC95% -1,48 a 0,90). O mesmo foi observado para a comparação entre lidocaína emplastro 5% e pregabalina 600 mg (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM 0,005 [IC95% -0,73 a 1,25]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 0,005 (IC95% -0,73 a 1,25).

- Redução da dor em 30% e 50% de acordo com a escala NRS:

Buksnys e colaboradores (2019)²⁷ também avaliaram o número de pacientes que atingiram redução de $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$ de dor, em diferentes tempos de acompanhamento, por meio de meta-análise indireta. Para a avaliação da redução da dor em $\geq 50\%$ não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina, tanto na dose de 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,63 [IC95% 0,82 a 4,90]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,43 (IC95% 0,67 a 2,96), quanto na dose de 600 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,09 [IC95% 0,67 a 2,65]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,8 (IC95% 0,57 a 2,07), independentemente da duração do estudo. Do mesmo modo, não houve diferença para a redução da dor em $\geq 30\%$, tanto na comparação da lidocaína emplastro 5% *versus* pregabalina

300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,00 [IC95% 0,41 a 4,58]), quanto na comparação com pregabalina 600 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,06 [IC95% 0,58 a 3,11]).

7.8.1.1.2 Neuralgia pós-herpética

Redução da dor

- Redução da dor em 30% e 50% de acordo com a escala NRS:

Buksnys e colaboradores (2019)²⁷ avaliaram o número de pacientes que obtiveram redução da dor em 30% ou mais e 50% ou mais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre emplastro de lidocaína 5% e pregabalina 300 mg na redução de dor em $\geq 50\%$ tanto em estudos com duração de até 12 semanas (RR 1,89 [IC95% 0,34 - 9,87]), quanto em estudos com duração menor ou maior que 12 semanas (RR 1,99 [IC95% 0,59 - 5,80]). Similarmente, não foi identificada diferença entre a lidocaína emplastro 5% e a pregabalina 600 mg, independentemente da duração do estudo (apenas estudos com duração de até 12 meses: RR 1,71 [IC95% 0,47 a 5,99]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,69 (IC95% 0,66 a 4,25). As meta-análises do número de pacientes que atingiram redução de $\geq 30\%$ da dor também não demonstraram diferença entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 0,95 [IC95% 0,62 a 1,82]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,22 (IC95% 0,36 a 4,08) ou a pregabalina 600 mg [apenas estudos com duração de até 12 meses: RR 1,18 (IC95% 0,92 a 1,76); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,18 (IC95% 0,44 a 3,17)].

- Diferença de pontuação da escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento

Buksnys e colaboradores (2019)²⁷ avaliaram o desfecho de diferença na escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento por meio de um ECR (Baron et al, 2009). Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina 600 mg, independentemente do tempo de acompanhamento (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,40 [IC95% -1,38 a 0,98]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,41 [IC95% -1,19 a 0,98]). O mesmo foi observado para a comparação entre lidocaína patch 5% e pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,57 [IC95% -1,57 a 1,06]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,76 [IC95% -1,64 a 0,61]).

7.9 Avaliação da qualidade

7.9.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

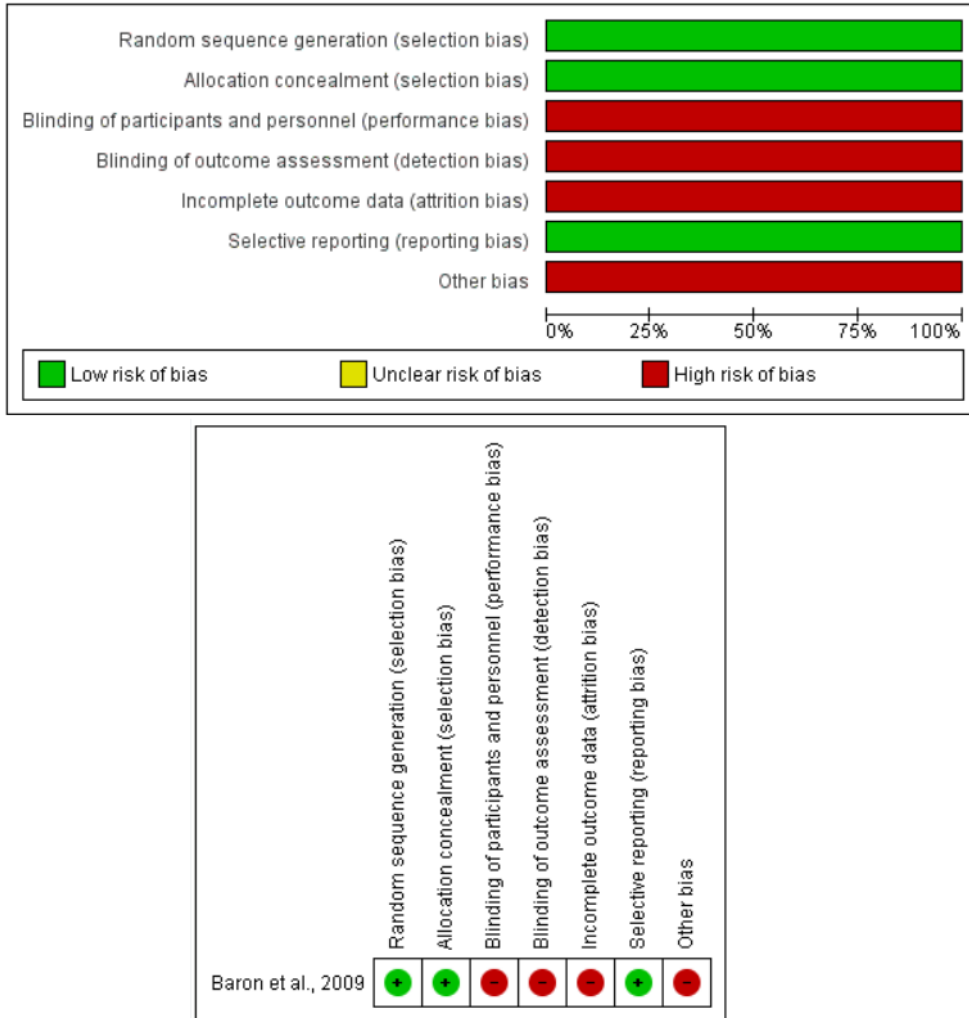


Figura 4: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DO ECR DE BARON ET AL., 2009, PELA FERRAMENTA DE RISCO DE VIÉS DA COCHRANE.

A revisão sistemática Buksnys et al., 2019²⁷ apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, uma vez que apresentou falha em dois domínios críticos (Quadro 6). Ressalta-se que o AMSTAR-2 não é adequado para avaliar a qualidade metodológica em RS com meta-análise em rede (NMA), entretanto na ausência de ferramenta mais adequada para esta avaliação; e sabendo da importância da avaliação da qualidade metodológica, optou-se por avaliar a qualidade do relato com a ferramenta AMSTAR-2, resguardadas as limitações decorrentes dessa escolha.

Quadro 6: QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS AVALIADAS PELA FERRAMENTA DE AMSTAR2.

	Estudo	Buksnys et al., 2019
Critérios avaliados na ferramenta AMSTAR-2	ITEM 1	Ok
	ITEM 2*	Falha
	ITEM 3	Ok
	ITEM 4*	Ok
	ITEM 5	Ok
	ITEM 6	Ok
	ITEM 7*	Ok
	ITEM 8	Ok
	ITEM 9*	Ok
	ITEM 10	Ok
	ITEM 11*	Ok
	ITEM 12	Ok
	ITEM 13*	Ok
	ITEM 14	Ok
	ITEM 15*	Falha
	ITEM 16	Ok

* Itens considerados críticos

7.9.2 Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise direta atualizada) foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e apresentou qualidade global muito baixa²⁸. Os desfechos avaliados pela revisão sistemática de Buksnys et al., 2019²⁷ estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Tabela 1).

Tabela 1: SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS (SUMMARY OF FINDINGS [SOF] DO SOFTWARE GRADE PRO).

Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Redução média da dor avaliada pela escala NRS (Tempo de seguimento dos estudos misto <12 e ≥12)									
12	ensaios clínicos randomizados	grave ^A	não grave ^B	grave ^C	grave ^C	nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das meta-análises em rede que compararam a lidocaína 5% emplastro e pregabalina 600 mg e 300 mg. As reduções médias da dor foram de: <u>Nos pacientes com neuralgia pos-herpética:</u> -0,41 (IC:-1,19-0,98) e -0,76 (IC:-1,64-0,61), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética:</u> 0,005 (IC:-0,73-1,25) e -0,58 (IC:-1,48-0,90), respectivamente.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Redução da dor em 30%									
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^c	nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das meta-análises em rede que compararam a lidocaína 5% emplastro e pregabalina 600 mg e 300 mg. Os riscos relativos foram: <u>Nos pacientes com neuralgia pos-herpética:</u> RR= 1,18 (IC: 0,44-3,17) e 1,22 (IC: 0,36-4,08), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética:</u> 1,06 (IC: 0,58-3,11) e 1,00 (0,41-4,58) , respectivamente.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Redução da dor em 50%									

14	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^c	nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das meta-análises em rede que compararam a lidocaína 5% emplastro e pregabalina 600 mg e 300 mg. Os riscos relativos foram: <u>Nos pacientes com neuralgia pós-herpética</u> : RR= 1,69 (IC:0,66-4,25) e 1,99 (IC:0,69-5,80), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética</u> : 1,08 (IC:0,57-2,07) e 1,43 (IC:0,67-2,96), respectivamente.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	------------------------	--------------------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

a. Todos, exceto um estudo, do Baron et al., 2009, foram duplo-cego. Todos os estudos “enriched enrolment” design foram excluídos das análises, uma vez que a população desses estudos incluía apenas os pacientes que haviam respondido e tolerado a intervenção. Sete estudos eram “cross-over” (Bischoff 2013, Cheville 2009, Huffman 2015, Jenkins 2012, Raskin 2016, Meier 2003, Demant 2015), assim apenas os dados do período pré-cross-over desses estudos foram incluídos. Contudo, o ECR Baron et al., 2009 apresentou alto risco de viés para o cegamento, desfechos incompletos e outros vieses.

b. Foram realizadas análises de sensibilidade em todas as meta-análises em que o I2 excedeu 50%, sendo que em todas, a heterogeneidade estatística não teve efeito sobre a direção do efeito, pouco efeito sobre a magnitude e nenhum efeito sobre se havia uma clara diferença entre os tratamentos.

c. Embora para a avaliação entre lidocaína e pregabalina apenas um ECR tenha sido incluído, os resultados das meta-análises foram obtidos de forma indireta, por meio de meta-análise em rede.

d. Nas comparações diretas, lidocaína e pregabalina versus placebo, alguns ECR apresentaram resultados em direções opostas ou com intervalos de confiança não sobreponíveis.

8 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Conforme destacado anteriormente, as evidências científicas disponíveis não compararam diretamente a lidocaína com a gabapentina (medicamento atualmente disponível no SUS), nem possibilitaram a comparação indireta dessas tecnologias. Contudo, a revisão sistemática de Buksnys et al., 2019²⁷, revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre a pregabalina oral e a lidocaína emplastro 5%. A revisão de Snedecor et al., 2013²⁹, a qual avaliou o resultado de intervenções para neuropatia diabética periférica, exibe um forest plot, no qual, pela inspeção visual, é possível constatar a sobreposição dos intervalos de confiança da lidocaína 5% emplastro, pregabalina ≥ 300 mg e gabapentina, o que é indicativo de não heterogeneidade estatística entre os resultados dessas tecnologias, ou seja, semelhança dos resultados das mesmas (Figura 5).

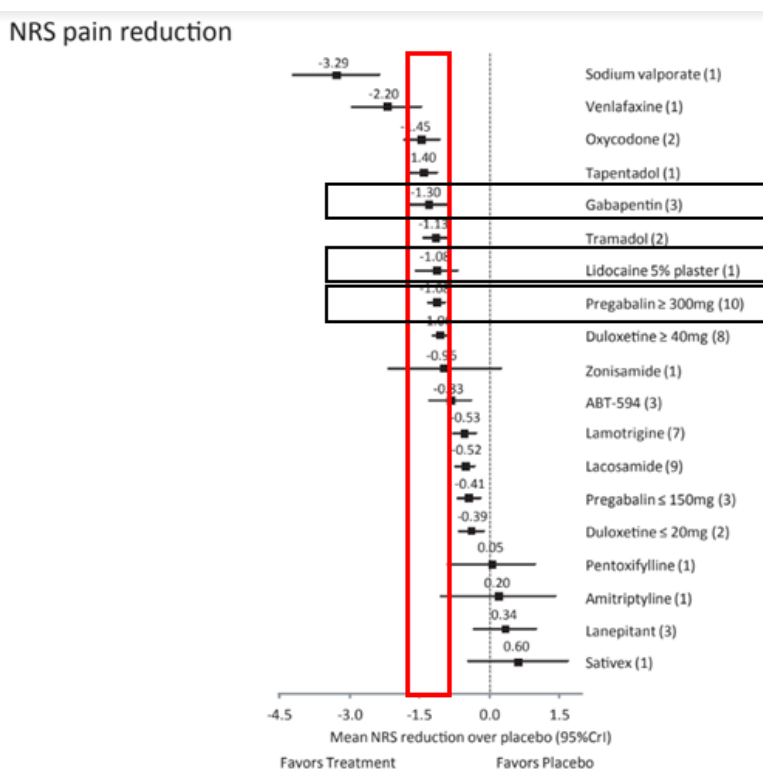


Figura 5: FOREST-PLOT DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE SNEDECOR ET AL., 2013²⁹ PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA NRS.

Adaptado de Snedecor et al., 2013²⁹

Dessa forma, assumindo-se o pressuposto que a lidocaína emplastro 5% e as apresentações orais de gabapentina e pregabalina apresentam a mesma efetividade para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada e pós herpética, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. Maiores detalhes acerca da análise empregada podem ser vistos no Quadro 7, a seguir.

QUADRO 7: CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.

Antecedentes e objetivos	A dor neuropática é caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo, com distribuição neuroanatômica, e por experiências sensoriais como alodinia e disestesia na área dolorosa. Estima-se que a prevalência de dor neuropática esteja entre 7 e 8% da população em geral, sendo que 60% dos pacientes com dor neuropática apresentam dor localizada, ou seja, dor que afeta uma área específica e bem circunscrita do corpo. Pacientes com Dor Neuropática Localizada (DNL) devem ser capazes de apontar para a área da dor ou pele anormalmente sensível e, além disso, a área de dor máxima deve ser relativamente constante ao longo do tempo. No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento da dor crônica é direcionado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. Muito embora o PCDT aborde diferentes tipos de dor crônica, a DNL não é contemplada especificamente. Os medicamentos de uso tópico parecem ter um papel no manejo da DNL, em segunda linha de tratamento, e por esse motivo foi considerada a avaliação do emplastro de lidocaína 5% como alternativa terapêutica no tratamento dessa condição.
População-alvo	Pacientes com dor neuropática localizada crônica
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores	Lidocaína emplastro e gabapentina
Horizonte temporal	12 meses (1 ano).
Taxa de desconto	Não aplicada.
Estimativa de recursos e custos	O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o menor valor registrado para compras públicas administrativas, modalidade pregão, no período entre 18/02/2020 e 18/02/2021
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental foi de R\$ 918,00 em relação ao medicamento atualmente disponíveis no SUS, a gabapentina

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. Os preços de aquisição foram obtidos pelo menor preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas federais, no período entre 18/02/2020 e 18/02/2021. Para estimar os custos dos tratamentos medicamentosos foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento da dor neuropática e a dose assumida foi aquela prevista na bula dos medicamentos, usualmente utilizada pela maioria dos pacientes. Ademais, foram consideradas apenas as apresentações que se adequam exatamente as posologias usuais relatadas pelas bulas, ou seja, não foram consideradas apresentações que necessitam do uso de mais de um comprimido ou a partição dele. Para o tratamento com lidocaína emplastro 5% foi considerado que o paciente utilizaria o mesmo durante 14 dias ao mês, conforme a média verificada pelo ECR de Baron et al., 2009²⁶, enquanto a gabapentina e a pregabalina seriam utilizadas continuamente, ou seja, trinta dias por mês (Quadro 8).

Quadro 8: CUSTO DO TRATAMENTO COM LIDOCAÍNA EMPLASTRO, GABAPENTINA E PREGABALINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA (BPS, 2020).

Apresentações	Posologias	Preço unitário *	Custo mensal/ paciente	Custo anual/ paciente	Custo incremental/ paciente
Pregabalina 75 mg cápsula dura	75 mg 2 x ao dia (150 mg/dia)	R\$ 0,40	R\$ 24,00	R\$ 288,00	R\$ 918,00 em relação à gabapentina (medicamento disponível no SUS) ³
Lidocaína 5% emplastro	1 emplastos por dia	R\$ 3,12	R\$ 93,60	R\$ 1.123,20	
Gabapentina 300 mg comprimido	300 mg 3 x ao dia (900 mg/dia)	R\$ 0,19	R\$ 17,10	R\$ 205,20	

* Menor preço obtido no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas federais, no período entre 18/02/2020 a 18/02/2021.

Assim, para uma mesma efetividade, a lidocaína emplastro 5% apresenta um custo incremental anual por paciente de R\$ 918,00 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, gabapentina.

9 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde referente à incorporação da lidocaína emplastro 5% para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada e dor pós herpética, foi realizada a Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, sendo obtidos pelo menor preço registrado no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), para compras públicas administrativas federais, no período entre 18/02/2020 e 18/02/2021. Assim como na avaliação de custo-minimização, para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA que se adequam exatamente às posologias para tratamento da dor neuropática. Foram considerados cenários utilizando as posologias mínima e usual relatadas para a lidocaína emplastro 5% (um e dois emplastos/dia, respectivamente), considerando que paciente utilizaria o mesmo durante 14 dias ao mês, conforme a média verificada pelo ECR de Baron et al., 2009²⁶ e Binder et al., 2009³⁰. Para a gabapentina, foi assumido o tratamento contínuo com o medicamento, também em posologias mínimas e usuais (Quadro 9).

³ O custo incremental estimado considera 100% de eficácia para os medicamentos, ou seja, não foram consideradas taxas de descontinuação ou falha terapêutica. Outros cenários de eficácia para o emplastro de lidocaína 5% serão apresentados na análise de impacto orçamentário.

Quadro 9: ESTIMATIVAS DE CUSTO DOS TRATAMENTOS ANUAIS COM LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO, NAS POSOLOGIAS MÍNIMA E USUAL.

Apresentações	n° de unidades na posologia mínima	n° de unidades na posologia usual	Dias de tratamento por mês	Preço unitário	Custo mensal por paciente (dose mínima)	Custo anual por paciente (dose mínima)	Custo mensal por paciente (dose usual)	Custo anual por paciente (dose usual)
Lidocaína emplastro 5%	1	2	14	R\$ 3,12	R\$ 43,68	R\$ 524,16	R\$ 87,36	R\$ 1.048,32
Gabapentina 300 mg comprimido	3	12	30	R\$ 0,19	R\$ 17,10	R\$ 205,20	R\$ 68,40	R\$ 820,80

ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO A DEMANDA AFERIDA DE INDIVÍDUOS COM DNL

Neste cenário, consideramos a demanda aferida da população no Brasil. Para tanto, extraímos do Datasus o número de Autorizações de Procedimento de Alto Custo (APAC) de gabapentina no ano de 2019, de acordo com os procedimentos 06.04.50.001-7 - GABAPENTINA 300 MG (POR CAPSULA) e 06.04.50.002-5 - GABAPENTINA 400 MG (POR CAPSULA), obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Sabemos que no SUS a gabapentina não é utilizada exclusivamente para tratar dor neuropática e, portanto, as APAC poderiam ser referentes ao tratamento de dor crônica (CID: R521 e R522) ou epilepsia (CID: G400, G401, G402, G403, G404, G405, G406, G407 e G408). Por esse motivo, partindo da estimativa de prevalência de ambas as doenças na população geral (7%⁶ e 0,54%³¹, respectivamente), calculamos a proporção de APAC para cada uma das condições. Para tanto, consideramos que 100% da gabapentina utilizada no SUS foi dispensada para tratamento ou de epilepsia ou de dor neuropática, e partindo das prevalências relatadas anteriormente, obtivemos que 92,84% da gabapentina dispensada foi utilizada no tratamento da dor neuropática. Finalmente, a partir do número de APAC de indivíduos com dor neuropática, estimamos a quantidade de unidades de gabapentina dispensados e adicionamos a taxa de 60,2% dos que apresentam dor neuropática localizada. A APAC da gabapentina, segundo o SIGTAP, permite a dispensação de até 372 cápsulas, e considerando a posologia média da gabapentina de nove cápsulas/dia, estimamos que 2,27 milhões de pacientes utilizaram gabapentina para tratar dor neuropática em 2019 (Quadro 10).

Quadro 10: ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES COM DNL EM 2019.

Nº de APAC de gabapentina em 2019	35.298.764
Nº de APAC de gabapentina para dor neuropática em 2019	32.770.736
Nº de APAC de gabapentina para dor neuropática localizada em 2019	19.727.983
Quantidade máxima de comprimidos por APAC	372
Unidades de gabapentina dispensadas em 2019 para DNL	7.338.809.660
Nº de comprimidos/dia na posologia MÉDIA da gabapentina	9
N de comprimidos de gabapentina/mês na posologia usual	270
N de comprimidos de gabapentina/ano na posologia usual	3.240
Nº de pacientes com DNL em 2019	2.265.065

A análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos. Assumiu-se que atualmente a alternativa terapêutica disponível no SUS para tratamento da dor neuropática é a gabapentina, propondo a difusão do emplastro de lidocaína de 30% a 50% ao fim do horizonte temporal, de acordo com orientações das Diretrizes Brasileiras de Impacto Orçamentário ³² (Quadro 11). Adicionalmente, nos anos subseqüentes a 2019, foram incluídos os novos pacientes de acordo com a incidência de 1% relatada por Dieleman et al., 2008⁹, respeitando a proporção de indivíduos que apresentam dor localizada; e também foram retirados os pacientes de acordo com a taxa de mortalidade anual reportada pelo IBGE³² para a população brasileira. Por fim, a partir de dados do estudo Binder et al., 2009³⁰, assumimos a premissa de que a cada oito semanas 25% dos pacientes em uso de lidocaína descontinuariam o tratamento, de forma que a taxa de descontinuação acumulada aplicada por ano foi de 76,27% (Quadro 12).

Quadro 11: MARKET SHARE DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO E GABAPENTINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.

Ano	Market share lidocaína	Market share gabapentina
2021	30%	70%
2022	35%	65%
2023	40%	60%
2024	45%	55%
2025	50%	50%

Quadro 12: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO

Ano	População estimada
2021	2.249.889
2022	1.426.434
2023	1.234.331
2024	1.191.570
2025	1.183.868

A partir disso, propusemos dois outros cenários para estimar o custo decorrente da incorporação do emplastro de lidocaína 5%: um com a prevalência aferida e dose mínima (Quadro 12), outro com prevalência aferida e dose usual (Quadro 13). O custo total acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 5,57 bilhões e R\$ R\$ 12,98 bilhões, o que corresponde a um custo incremental de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada.

Quadro 13: CENÁRIO 3- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA EMPLASTRO 5% COM A PREVALÊNCIA AFERIDA E DOSES MÍNIMAS.

Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	TOTAL
População brasileira com DNL usando Lidocaína emplastro 5%	R\$ 1.121.629.312,04	R\$ 829.634.464,69	R\$ 820.462.477,36	R\$ 891.043.934,82	R\$ 983.649.447,18	R\$ 4.646.419.636,09
População brasileira com DNL usando gabapentina	R\$ 323.174.023,83	R\$ 190.257.772,37	R\$ 151.970.850,18	R\$ 134.480.589,47	R\$ 121.464.862,31	R\$ 921.348.098,16
Total da população brasileira com DNL	R\$ 1.444.803.335,88	R\$ 1.019.892.237,05	R\$ 972.433.327,53	R\$ 1.025.524.524,30	R\$ 1.105.114.309,49	R\$ 5.567.767.734,25

DNL: dor neuropática localizada.

Quadro 14: CENÁRIO 4- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA EMPLASTRO 5% COM AS PREVALÊNCIAS AFERIDA E DOSES USUAIS.

Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	TOTAL
População brasileira com DNL usando Lidocaína emplastro 5%	R\$ 2.243.258.624,09	R\$ 1.659.268.929,37	R\$ 1.640.924.954,72	R\$ 1.782.087.869,65	R\$ 1.967.298.894,36	R\$ 9.292.839.272,18
População brasileira com DNL usando gabapentina	R\$ 1.292.696.095,33	R\$ 761.031.089,47	R\$ 607.883.400,71	R\$ 537.922.357,89	R\$ 485.859.449,24	R\$ 3.685.392.392,63
Total da população brasileira com DNL	R\$ 3.535.954.719,41	R\$ 2.420.300.018,84	R\$ 2.248.808.355,42	R\$ 2.320.010.227,54	R\$ 2.453.158.343,60	R\$ 12.978.231.664,82

DNL: dor neuropática localizada.

ANÁLISE DE SENSIBILIDADE - ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO A DEMANDA EPIDEMIOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM DNL

Neste cenário, considerou-se o método epidemiológico. Para cálculo da população elegível no primeiro ano, adotando uma postura conservadora, foram considerados os dados de prevalência mínima reportados no estudo Bouhassira et al., 2008⁶, que relata que 7% da população em geral apresenta dor neuropática. Assim como no cenário de demanda aferida, também foi considerado o estudo de Mick et al., 2012¹² que considera que, do total de pacientes com dor neuropática, 60,2% tem dor neuropática localizada, e nos anos subsequentes, foram incluídos os novos pacientes de acordo com a incidência e foram retirados os pacientes de acordo com a taxa de mortalidade anual reportada pelo IBGE³² para a população brasileira. As taxas foram aplicadas sobre a projeção do IBGE³³ para indivíduos maiores de 18 anos, de 2021 a 2025 (Quadro 14). Além disso, utilizando os dados do estudo de Binder et al., 2009³⁰, aplicamos a taxa anual de descontinuação do tratamento de 76,27%.

Quadro 15: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO A PREVALÊNCIA MÍNIMA NA LINHA DE BASE, E SUBSEQUENTE INCIDÊNCIA E TAXA DE DESCONTINUAÇÃO.

	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025
População brasileira com DNL (prevalência mínima)	6.084.304	6.951.138	7.821.451	8.694.761	9.570.686

Considerando o cenário hipotético atual, em que todos os pacientes com dor neuropática localizada tratados no SUS utilizam gabapentina, estima-se um gasto de R\$ 1,25 a R\$ 4,99 milhões em 2021, a depender da dose de gabapentina. O custo acumulado em cinco anos decorrente do uso de gabapentina para tratamento da dor neuropática localizada pode variar de R\$ 8,03 a R\$ 32,11 milhões, a depender da dose de gabapentina.

Foram estimados ainda dois cenários de gasto com a incorporação da lidocaína 5% emplastro: um com a prevalência epidemiológica mínima e dose mínima (Quadro 15), outro com prevalência epidemiológica mínima e dose usual (Quadro 16). O gasto total estimado em cinco anos estaria entre R\$ 13,16 bilhões e R\$ 35,77 bilhões, o que corresponde a um custo incremental de R\$ 3,66 a R\$ 5,13 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada.

Quadro 16: CENÁRIO 1 - CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO COM A PREVALÊNCIA MÍNIMA DA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E DOSE MÍNIMA DO MEDICAMENTO.

Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	TOTAL
População brasileira com DNL usando lidocaína emplastro 5%	R\$ 956.744.635,39	R\$ 1.275.227.972,93	R\$ 1.639.876.702,46	R\$ 2.050.850.666,59	R\$ 2.508.285.386,88	R\$ 8.430.985.364,26
População brasileira com DNL usando gabapentina	R\$ 873.949.426,56	R\$ 927.142.786,44	R\$ 962.977.047,12	R\$ 981.290.726,46	R\$ 981.952.383,60	R\$ 4.727.312.370,18
Total da população brasileira com DNL	R\$ 1.830.694.061,95	R\$ 2.202.370.759,37	R\$ 2.602.853.749,58	R\$ 3.032.141.393,05	R\$ 3.490.237.770,48	R\$ 13.158.297.734,44

DNL: dor neuropática localizada.

Quadro 17: CENÁRIO 2 - CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA LIDOCAÍNA 5% EMPLASTRO COM A PREVALÊNCIA MÍNIMA DE DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E DOSE USUAL DO MEDICAMENTO.

Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025	TOTAL
População brasileira com DNL usando lidocaína emplastro 5%	R\$ 1.913.489.270,78	R\$ 2.550.455.945,86	R\$ 3.279.753.404,93	R\$ 4.101.701.333,18	R\$ 5.016.570.773,76	R\$ 16.861.970.728,51
População brasileira com DNL usando	R\$ 3.495.797.706,24	R\$ 3.708.571.145,76	R\$ 3.851.908.188,48	R\$ 3.925.162.905,84	R\$ 3.927.809.534,40	R\$ 18.909.249.480,72

gabapentina						
Total da população brasileira com DNL	R\$ 5.409.286.977,02	R\$ 6.259.027.091,62	R\$ 7.131.661.593,41	R\$ 8.026.864.239,02	R\$ 8.944.380.308,16	R\$ 35.771.220.209,23

DNL: dor neuropática localizada.

Analisando os resultados, nota-se que o custo incremental estimado utilizando dados de prevalência internacional ficou semelhante ao estimado com a demanda aferida, o que aumenta a confiança nos cálculos do impacto orçamentário. Contudo, ressalta-se que a alta taxa de falha terapêutica com a lidocaína emplastro 5% (76,27% ao ano), poderá ocasionar gastos com os outros medicamentos disponíveis no SUS, uma vez que esses pacientes com falha com lidocaína serão tratados com os medicamentos sistêmicos para dor crônica já incorporados no SUS (além da gabapentina, antidepressivos). Ademais, permanecem incertezas quanto à população elegível ao tratamento com a lidocaína emplastro 5%, além de incertezas acerca da duração do tratamento, posologia e eventual necessidade de associação de medicamentos.

Dessa forma, com a incorporação do emplastro de lidocaína para dor crônica haveria um gasto estimado, em cinco anos, entre R\$ 3,66 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da prevalência da dor neuropática e da posologia dos medicamentos.

10 DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e as discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na Tabela abaixo.

Tabela 2: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO	
Qual a eficácia e segurança do emplastro de lidocaína 5% para pacientes com dor neuropática localizada?	
POPULAÇÃO:	Pacientes com dor neuropática localizada crônica (dor por período \geq 3 meses).
INTERVENÇÃO:	Emplastro de lidocaína 5%
COMPARADOR:	1) Antiepiléticos usados para tratamento da dor neuropática: <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina • Pregabalina
DESFECHOS PRINCIPAIS	Eficácia: Parâmetros de redução da dor Qualidade de vida Segurança: Eventos adversos e descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos.
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

PROBLEMA

O problema é uma prioridade?

- A dor crônica é uma doença prevalente, com 7-8% da população apresentando essa condição
 - Particularmente mais frequente em indivíduos com diabetes (16-26%), câncer (10,8%) e com infecção prévia por herpes zóster (8-19%).
- É uma doença potencialmente incapacitante, que apresenta uma carga econômica considerável, com custo médico superior ao de dores não neuropáticas e taxas de absenteísmo também mais elevadas (39,8% e 21,5%, respectivamente).

EFETOS DESEJÁVEIS

Quão substanciais são os efeitos desejáveis?

- Os pacientes que utilizaram o emplastro de lidocaína 5% não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com pregabalina para os desfechos de redução da dor avaliada pela escala NRS e redução da dor em 30% e 50%.

EFETOS INDESEJÁVEIS

Quão substanciais são os efeitos indesejados?

- Não foram identificadas evidências de segurança para a comparação entre emplastro de lidocaína 5% e gabapentina, alternativa disponível no SUS. As evidências disponíveis apresentam resultados de segurança para a comparação entre lidocaína e pregabalina (Baron et al, 2009), entretanto a extrapolação dos resultados desse estudo para a gabapentina não é indicada.

CERTEZA NA EVIDÊNCIA

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

A qualidade da evidência foi muito baixa para todos os desfechos avaliados, a saber:

- Redução média da dor avaliada pela escala NRS;
- Redução da dor em 30%;
- Redução da dor em 50%;
- Qualidade de vida medida pelo EQ-5D.

BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Não foi possível realizar o balanço entre os benefícios e os riscos da intervenção e comparadores, uma vez que não foram identificadas evidências de segurança para a comparação com a gabapentina.

NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

Avaliação impacto orçamentário:

- Para cálculo da população elegível no ano base, foi considerada a prevalência de 7% reportada no estudo de Bouhassira et al., 2008; além da taxa de 60,2% de pacientes com dor neuropática que apresentam dor localizada (Mick 2012). Para os anos subsequentes, consideramos a incidência de 1% de dor neuropática sobre os dados de projeção da população do IBGE de 2021 a 2025; e foram descontadas a taxa de mortalidade da população em geral e a taxa de descontinuação do emplastro de lidocaína.
- Além de estimar a população através de dados epidemiológicos, fizemos uma estimativa da população aferida, a partir do número de APAC da gabapentina no ano de 2019, extraído do Datasus. O número de pacientes estimado na análise de população aferida foi aplicado ao ano base, e nos anos subsequentes foram considerados os mesmos parâmetros relatados para a estimativa epidemiológica.

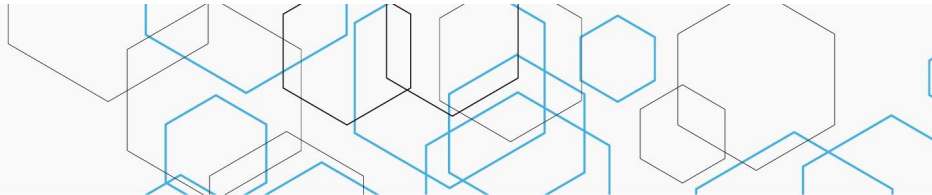
Para o tratamento com lidocaína 5% emplastro foi considerado que paciente utilizaria 1 a 2 emplastos/dia durante 14 dias ao mês, conforme a média verificada pelo ECR de Baron et al., 2009; ao passo que para a gabapentina foi considerada a posologia média de 9 cápsulas/dia. Foram estimados, portanto, quatro cenários de gasto com a incorporação da lidocaína 5% emplastro: 1) com a prevalência epidemiológica e dose mínima; 2) prevalência epidemiológica e dose usual; 3) prevalência aferida e dose mínima; 4) prevalência aferida e dose usual.

Market share aplicado à lidocaína: 30 a 50% (ano 1 ao 5). *Market share* aplicado à gabapentina: 70 q 50% (ano 1 ao ano 5).

- Total acumulado em 5 anos: custo incremental decorrente da incorporação de lidocaína de R\$ 3,66 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da prevalência da dor neuropática e da posologia da lidocaína.

CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?



Diante das evidências disponíveis, assumiu-se o pressuposto de que a lidocaína emplastro 5% e as apresentações orais de gabapentina e pregabalina apresentam a mesma eficácia para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada. Dessa forma, foi conduzida uma análise econômica do tipo custo-minimização, na perspectiva do SUS. Os custos assumidos foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, obtidos no BPS/SIASG. Dessa forma, para uma mesma efetividade, a lidocaína 5% emplastro apresenta um custo incremental anual de R\$ 918,00 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, gabapentina.

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- A lidocaína emplastro 5% está aprovada em bula para tratamento da dor neuropática localizada;
- É possível que a, população com melhores condições financeiras já tenha acesso ao tratamento;
- Pacientes sem resposta a tratamentos prévios terão uma alternativa medicamentosa tão eficaz quanto a disponível atualmente no SUS.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

Atualmente o SUS disponibiliza apenas medicamentos de uso sistêmico para tratar a dor neuropática localizada. É provável que a incorporação de um tratamento tópico seja bem aceita, especialmente em função do perfil de segurança da lidocaína, que é potencialmente melhor que as opções de tratamento sistêmica, contudo, não foram identificadas evidências de segurança para a comparação entre emplastro de lidocaína 5%, pregabalina e gabapentina. O custo, entretanto, pode ser um dificultador na aceitação por parte do pagador.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementada?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, e por ser de administração tópica poderia ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica e orientação.

Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.

11 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence* – NICE, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH, *Scottish Medicine Consortium* - SMC; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - PBAC da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso da lidocaína para neuralgia pós-herpética e tratamento da dor neuropática localizada.

O NICE não recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática⁷.

O CADTH não recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática, uma vez que ele não estava disponível quando o guidelines dessa condição clínica foi elaborado^{35,36}.

O SMC recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática associada à infecção prévia por herpes zoster (neuralgia pós-herpética), sendo restrita aos pacientes intolerantes ou sem eficácia às terapias sistêmicas de primeira linha para neuralgia pós-herpética³⁷.

O PBAC não recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento de pacientes com neuralgia pós-herpética devido a custo-efetividade incerta da mesma em comparação com a pregabalina³⁸.

12 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para a dor neuropática localizada e pós-herpética.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*neuropathic pain*”; “*herpes pain*” e “*postherpetic neuralgia*” em buscas distintas. No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Neuropathic pain) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*; *Current Development Status (Indication (Diabetic peripheral neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* e *Current Development Status (Indication (Varicella zoster virus infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* e *Current Development Status (Indication (Pain) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*³⁹⁻⁴¹.

Assim, foi localizado o medicamento potencial mirogabalin, conforme apontado no quadro 17.

Quadro 18: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DOR NEUROPÁTICA LOCALIZADA E PÓS-HERPÉTICA.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para as indicações consideradas
Mirogabalin	Modulador da subunidade $\alpha_2\delta$ -1 de canal de cálcio	Oral	<p>Fase 3^a Neuropatia pós-herpética</p> <p>Fase 3^{a,b} Neuropatia diabética</p>	Anvisa, EMA, FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 12/02/2021.** **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration. ^a Concluído, ^b Recrutando.

O mirogabalin (Tarlige®) é um estimulador da subunidade $\alpha_2\delta$ -1 de canais de cálcio, presentes em áreas do sistema nervoso central relacionadas ao processamento e transmissão de impulsos dolorosos. As indicações dor neuropática central, neuropatia diabética, neuropatia pós-herpética e fibromialgia estão incluídas no programa de desenvolvimento clínico do medicamento. Contudo, a linha de desenvolvimento para fibromialgia foi descontinuada na Europa e Estados Unidos da América, devido ao não alcance de desfechos primários de eficácia em estudos de fase 3⁴². O uso do mirogabalin foi aprovado no Japão (2019), Coreia do Sul (2020) e Taiwan (2020) para neuropatia periférica⁴³.

13 IMPLEMENTAÇÃO

A implementação das tecnologias será direcionada a assistência farmacêutica do SUS e o financiamento será debatido pela Comissão Tripartite.

14 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Após a realização da busca sistemática da literatura, quatro revisões sistemáticas com meta-análise atenderam aos critérios de elegibilidade, contudo, optou-se por atualizar a mais recente e com maior número de estudos incluídos, uma vez que todas incluíram somente o mesmo ECR, Baron et al., 2009, e seus resultados não apresentavam divergências ou inconsistências entre si. A qualidade da evidência dos desfechos foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)²⁶ e apresentou qualidade global muito baixa.

Quanto à eficácia, a revisão sistemática revelou não haver diferenças estatisticamente significantes nas comparações indiretas entre o grupo de pacientes que recebeu o emplastro de lidocaína 5% e pregabalina, para os desfechos de redução da dor avaliada pela escala NRS, independentemente da dose e do tempo de duração do estudo; e redução da dor em 30% e 50%, tanto para os pacientes com neuralgia pós-herpética quanto para os pacientes com neuropatia periférica diabética. A revisão sistemática de Buksnys et al., 2019²⁵ não avaliou desfechos de segurança, uma vez que, dentre os estudos incluídos, apenas o estudo de Baron et al., 2009²⁴ apresentou resultados de segurança, de forma que apenas evidências para a comparação entre lidocaína e pregabalina estão disponíveis, não sendo possível extrapolar os resultados para a gabapentina. Desta forma, as evidências disponíveis sugerem não haver diferença entre pregabalina e lidocaína emplastro 5% no tratamento dos pacientes com dor neuropática localizada, seja ela pós-herpética ou diabética. Ressalta-se, ainda, que não foi possível comparar o emplastro de lidocaína à gabapentina, uma vez que não foram identificados nem estudos *head-to-head*, nem estudos que permitissem a comparação indireta entre

as tecnologias. A revisão sistemática Buksnys et al., 2019²⁵ apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, uma vez que apresentou falha em dois domínios críticos na ferramenta AMSTAR-2.

Com relação aos aspectos econômicos, diante das evidências disponíveis, foi considerada a equivalência terapêutica entre as intervenções avaliadas. Conforme destacado anteriormente, as evidências científicas disponíveis não compararam diretamente a lidocaína com a gabapentina (medicamento atualmente disponível no SUS), nem possibilitaram a comparação indireta dessas tecnologias. Contudo, uma revisão sistemática publicada por Snedecor et al., 2013²⁹ avaliou os efeitos da gabapentina e da pregabalina no tratamento da neuropatia diabética periférica, e seus resultados sugerem não haver diferença estatística entre as tecnologias. Esse achado, somado às evidências apresentadas na revisão de Buksnys et al., 2019²⁵, embasou a premissa de equivalência terapêutica entre lidocaína, pregabalina e gabapentina. Dessa forma, por meio de uma análise de custo-minimização, foi identificado um custo incremental anual por paciente de R\$ 918,00 no cenário de incorporação da lidocaína 5% emplastro, em comparação à alternativa atualmente disponível no SUS (gabapentina).

Com relação à análise de impacto orçamentário, foram propostas duas análises, considerando tanto a estimativa epidemiológica quanto a demanda aferida de indivíduos elegíveis ao tratamento com o emplastro de lidocaína 5%. Dessa forma, considerando a estimativa epidemiológica, estima-se que custo incremental decorrente da incorporação de lidocaína emplastro 5% possa variar de R\$ 3,66 a R\$ 5,13 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada (dose mínima ou dose usual recomendada). A estimativa de impacto orçamentário considerando a demanda aferida de indivíduos com dor neuropática localizada revelou que o custo incremental decorrente da incorporação de lidocaína emplastro 5% pode variar de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da dose dos medicamentos utilizada.

Outro ponto que merece destaque é o fato que apenas o SMC recomenda o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática pós-herpética, sendo restrita aos pacientes intolerantes ou sem eficácia às terapias sistêmicas de primeira linha. O NICE, o CADTH e o PBAC não recomendam o uso da lidocaína emplastro para o tratamento da dor neuropática.

Dessa forma, à luz das evidências, é provável que o emplastro de lidocaína 5% seja tão eficaz quanto a gabapentina, atualmente disponível no SUS, e a pregabalina para o tratamento da dor neuropática localizada. As tecnologias diferem, entretanto, no custo, com a lidocaína 5% emplastro apresentando o maior custo anual por paciente, seguida pela pregabalina e, por último, a gabapentina.

15 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, em 06 de maio de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da lidocaína para o

tratamento da dor neuropática crônica localizada. A deliberação considerou o fato da tecnologia não ter demonstrado diferença significativa em eficácia e segurança quando comparado à gabapentina.

16 REFERÊNCIAS

1. MERSKEY; BOGDUK. Book Review: Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Edition. *Anaesthesia and Intensive Care* vol. 23 (1995).
2. WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; ICD-11). (2019).
3. HANSSON, P. Neuropathic pain: Clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur. J. Pain* 6, 47–50 (2002).
4. Baron, R., Binder, A. & Wasner, G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 9, 807–819 (2010).
5. TORRANCE, N. et al. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J. Pain* 7, 281–289 (2006).
6. BOUHASSIRA, D. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136, 380–387 (2008).
7. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain overview. *Natl. Inst. Heal. Care Excell.* 1–13 (2017).
8. RAYMENT, C. et al. Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat. Med.* 27, 714–721 (2013).
9. DIELEMAN, J. P. et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 137, 681–688 (2008).
10. LANGLEY, P.C. et al. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J. Med. Econ.* 16, 85–95 (2013).
11. ALLEGRI, M. et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 32, 377–384 (2016).
12. MICK, G. et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag.* 2, 71–77 (2012).
13. BENNETT, M. The LANS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92, 147–157 (2001).
14. MICK, G. et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr. Med. Res. Opin.* 30, 1357–1366 (2014).
15. TREEDE et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 72, 1282–1283 (2008).
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília 7, 1–25 (2012).
17. MU, A. et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement. *Can. Fam. Physician* 63, 844–852 (2017).
18. ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 17, 1113–e88 (2010).
19. DWORKIN, R. H. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 85, (2010).
20. FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14, 162–173 (2015).
21. ATTAL, N.; BOUHASSIRA, D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: Which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 156, S104–S114 (2015).
22. FINNERUP, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and

- updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol* 14, 162–173 (2015).
23. GRÜNENTHAL Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento: TOPERMA® (emplastros lidocaína 5%). Bula de remédio (2014).
 24. STERNE, J.A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* (Clinical research ed.), England, v. 355, p. i4919 (2016). DOI: 10.1136/bmj.i4919.
 25. SHEA, Beverley J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (Online), [S. I.] (2017). DOI: 10.1136/bmj.j4008.
 26. BARON, R. et al. 5% Lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 25, 1663–1676 (2009).
 27. BUKSNYS, T. et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700 mg medicated plaster vs. pregabalin. *Curr. Med. Res. Opin.* 36, 101–115 (2019).
 28. GUYATT et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336, (2008).
 29. SNEDECOR, S.J. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 14, 167–184 (2013).
 30. BINDER et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clinical Drug Investigation* (2009); 29, 393-408. DOI: 10.2165/00044011-200929060-00003.
 31. NORONHA et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in diferente socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007; 48: 880-5.
 32. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. (2012).
 33. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2016 Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2017. 23 p.
 34. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2010-2060. Brasil. 2013.
 35. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Technology overview: Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain. (2009).
 36. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Emerging Non-Opioid Drugs for the Management of Chronic. 1–20 (2018).
 37. SMC. Scottish Medicines Consortium. Product availability date. 1–7 (2008).
 38. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Lignocaine 5% patch: Public Summary Document. 1–22 (2015).
 39. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
 40. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>.
 41. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>.
 42. Deeks ED. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs*. 1o de março de 2019;79(4):463–8.
 43. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1

Quadro 19: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3.

Estudo	Motivo de exclusão
Alharbi et al.,	Não encontrado
Alper et al., 2002	Tipo de comparador: placebo
Baron et al., 2009a	Tipo de publicação: resumo de congresso
Baron et al.,	Não encontrado
Baron et al.,	Não encontrado
Baron et al., 2009b	Tipo de publicação: resumo de congresso
Canavan et al.,	Não encontrado
Finnerup et al., 2015	Tipo de desfecho: número necessário para tratar/número necessário para causar dano
Lin et al., 2019	Tipo de intervenção: lidocaína injetável
Plested et al., 2010	Tipo de comparador: placebo
Rosenberg et al., 2015	Tipo de estudo: RS de guidelines
Selph et al., 2011	Tipo de estudo: overview
Snedecor et al., 2014	Revisão sistemática que atendeu a todos os critérios de elegibilidade, contudo, apresentou baixa qualidade metodológica e só incluiu o ECR de Baron et al., 2009, não acrescentando nada de adicional em relação a revisão de Buksnys et al., 2019.
Serpell et al., 2010	Tipo de publicação: resumo de congresso
Song et al., 2018	Tipo de estudo: resultados por grupo farmacológico e não por medicamento
Tontodonati et al., 2012	Tipo de estudo: overview
Zakrzewska et al., 2007	Tipo de publicação: comentário
Wolff et al., 2010	Revisão sistemática que atendeu a todos os critérios de elegibilidade, contudo, apresentou baixa qualidade metodológica avaliada pela ferramenta de Amstar2 e só incluiu o ECR de Baron et al., 2009, não acrescentando nada de adicional em relação a revisão de Buksnys et al., 2019.
Wolff et al., 2011	Revisão sistemática que atendeu a todos os critérios de elegibilidade, contudo, apresentou baixa qualidade metodológica avaliada pela ferramenta de Amstar2 e só incluiu o ECR de Baron et al., 2009, não acrescentando nada de adicional em relação a revisão de Buksnys et al., 2019.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2

Quadro 20: RELAÇÃO DOS ESTUDOS QUE ATENDERAM OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE, MAS NÃO FORAM DESCRITOS.

Estudo	Breve descrição	Qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR2
Snedecor et al., 2014	Snedecor et al., 2013 conduziram uma revisão sistemática de ECR com meta-análise em rede, visando avaliar as terapias farmacológicas para pacientes adultos com NPD. Foram incluídos 58 estudos de 29 diferentes intervenções, dos quais a maioria apresentava como critérios de inclusão dos pacientes dor com gravidade mínima de 4 na escala NRS e duração maior que 3 a 6 meses, além de glicemia controlada. Apenas um estudo incluído (Baron et al., 2009), apresentou a comparação direta da lidocaína patch 5% com a pregabalina. Os desfechos avaliados nesta revisão foram: redução média da dor pelas ferramentas da escala NRS e escala analógica visual (VAS do inglês - visual analogue scale), proporção de pacientes que atingiu reduções da dor de 30% e 50%; qualidade de vida pela escala do EQ-5D; frequência dos eventos adversos e descontinuações de tratamento devido a incidência dos mesmos. Contudo, apenas os desfechos de redução média da dor pela escala NRS e a proporção de pacientes que atingiu reduções da dor de 30% e 50% tiveram seus resultados reportados para a lidocaína emplastro 5%.	Qualidade metodológica criticamente baixa, por apresentar falha nos dois domínios críticos (7 e 15) e uma falha em um domínio não crítico (10).
Wolff et al., 2010	Wolf et al., 2010 conduziram uma Revisão Sistemática (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) com meta-análise em rede, objetivando comparar o emplastro de lidocaína 5% com outras intervenções e com placebo para redução da dor em pacientes com Neuropatia Periférica Diabética (NPD). No total, foram incluídos 23 estudos (38 publicações), sendo que um estudo avaliou a comparação direta de lidocaína 5% emplastro (média de 2,83 emplastros/dia) versus pregabalina 300 mg/dia por 4 semanas de tratamento (Baron et al., 2009). Os desfechos avaliados foram: redução da dor, qualidade de vida e frequência de eventos adversos.	Qualidade metodológica criticamente baixa, por apresentar falha nos dois domínios críticos (7 e 15) e uma falha em um domínio não crítico (10).
Wolff et al., 2011	Wolff et al, 2011 realizaram uma RS de ECRs com meta-análise em rede, cujo objetivo foi comparar a eficácia e a segurança do emplastro de lidocaína 5% com outras alternativas para o tratamento da Neuralgia Pós-Herpética (NPH). A RS incluiu 20 estudos (32 publicações) e apresentou comparações diretas e indiretas entre as intervenções. A lidocaína patch 5% foi comparada diretamente à pregabalina em um ensaio clínico (Baron et al., 2009). As doses utilizadas dos medicamentos foram de 1,71 emplastros/dia (média) e de 150 a 600 mg/dia, respectivamente. Os desfechos avaliados foram redução da dor, qualidade de vida e eventos adversos.	Qualidade metodológica criticamente baixa, por apresentar falha nos três domínios críticos (2, 13 e 15) e uma falha em dois domínios não críticos (10 e 12).