

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 648

Julho de 2021

Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia

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

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Junior

Jessica Yumi Matuoka

Isabella de Figueiredo Zuppo – consultora externa

Mariana Michel Barbosa – consultora externa

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Coordenação

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGGTS)

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE (DGITIS)

Clementina Corah Lucas Prado

Vania Cristina Canuto Santos

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

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

	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: 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: SUGESTÃO DE UM ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA, PROPOSTO PELO NPS (2018).	18
Figura 2: ALGORITMO DE MANEJO DA FIBROMIALGIA PROPOSTO PELA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM.	19
Figura 3: ALGORITMO DE TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA.	21
Figura 4: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	27
Figura 5: FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO DE GABAPENTINA VERSUS PREGABALINA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA VAS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.	29
Figura 6: FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO DE GABAPENTINA VERSUS PREGABALINA PARA O DESFECHO DE FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.	30
Figura 7: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	31
Figura 8: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	32
Figura 9: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	32
Figura 10: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	34
Figura 11: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	35
Figura 12: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	35
Figura 13: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	38
Figura 14: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	38
Figura 15: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	39
Figura 16: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	41
Figura 17: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	42
Figura 18: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	42
Figura 19: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	44
Figura 20: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	45
Figura 21: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	45
Figura 22: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	47
Figura 23: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	48
Figura 24: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	48
Figura 25: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.	50
Figura 26: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	51

Figura 27: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.....	52
Figura 28: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	53
Figura 29: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	99
Figura 30: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	99
Figura 31: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	100
Figura 32: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	100
Figura 33: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	101
Figura 34: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	101
Figura 35: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	102
Figura 36: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	102
Figura 37: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	103
Figura 38: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	103
Figura 39: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	104
Figura 40: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	104
Figura 41: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	105
Figura 42: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	105
Figura 43: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	105
Figura 44: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	106
Figura 45: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	106
Figura 46: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	106
Figura 47: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.....	107
Figura 48: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.....	107
Figura 49: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	108
Figura 50: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	108
Figura 51: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	109
Figura 52: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	109
Figura 53: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.....	109
Figura 54: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	110
Figura 55: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	110
Figura 56: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	110

Figura 57: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	111
Figura 58: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	111
Figura 59: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	112
Figura 60: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	112
Figura 61: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	112
Figura 62: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	113
Figura 63: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	113
Figura 64: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	113

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIEPILÉPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA. ^[25]	20
Quadro 2: VALOR UNITÁRIO DA PREGABALINA DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).	23
Quadro 3: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).	24
Quadro 4: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.	25
Quadro 5: RELAÇÃO DOS ECR INCLUÍDOS POR TIPO DE PARTICIPANTES E INTERVENÇÕES COMPARADAS.	27
Quadro 6: DOSES UTILIZADAS DE GABAPENTINA E PREGABALINA NOS ESTUDOS SOBRE DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.	28
Quadro 7: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	33
Quadro 8: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO NO MODELO FREQUENTISTA.	36
Quadro 9: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	40
Quadro 10: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS NO MODELO FREQUENTISTA.	43
Quadro 11: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	46
Quadro 12: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS NO MODELO FREQUENTISTA.	49
Quadro 13: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	55
Quadro 14: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTO ADVERSO EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	56
Quadro 15: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	57
Quadro 16: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.	58

Quadro 17: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	59
Quadro 18: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.	60
Quadro 19: Características da análise de custo-MINIMIZAÇÃO.....	61
Quadro 20: CUSTO DO TRATAMENTO COM GABAPENTINA E PREGABALINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA (BPS, 2020).	62
Quadro 21: Posologias mínima e máxima dos medicamentos consideradas na análise de sensibilidade determinística univariada....	63
Quadro 22: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.	64
Quadro 23: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR NEUROPÁTICA ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM PREGABALINA, DE ACORDO COM DADOS DE DEMANDA AFERIDA.	64
Quadro 24: ESTIMATIVA DE GASTOS DO CENÁRIO ATUAL – TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA EM USO DE GABAPENTINA.	65
Quadro 25: MARKET SHARE DA PREGABALINA E GABAPENTINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.....	65
Quadro 26: CENÁRIO 3- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM A PREVALÊNCIA AFERIDA DE DOR NEUROPÁTICA E DOSES MÍNIMAS DE PREGABALINA E GABAPENTINA.	65
Quadro 27: CENÁRIO 4- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM AS PREVALÊNCIAS AFERIDA DE DOR NEUROPÁTICA E DOSE USUAL DE PREGABALINA E GABAPENTINA.	65
Quadro 28: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO as estimativas epidemiológicas	66
Quadro 30: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM A POSOLOGIA MÍNIMA (PREGABALINA 150MG/DIA) PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	66
Quadro 31: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM POSOLOGIAS MÁXIMAS (PREGABALINA 600 MG/DIA) PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	67
Quadro 32: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO as estimativas epidemiológicas	67
Quadro 33: CUSTOS ESTIMADOS DOS CENÁRIOS ATUAIS, NO QUAL TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA UTILIZAM A GABAPENTINA, COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.	67
Quadro 34: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS (PREGABALINA 150 MG/DIA E GABAPENTINA 1.200 MG/DIA).....	68
Quadro 35: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM POSOLOGIAS MÁXIMAS (PREGABALINA 600 MG/DIA E GABAPENTINA 3.600 MG/DIA).	68
Quadro 36: Medicamentos potenciais para dor neuropática e para fibromialgia.....	72
Quadro 37: MOTIVO DETALHADO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 DA SELEÇÃO.	94
Quadro 38: CARACTERÍSTICAS DOS 28 ECR INCLUÍDOS.	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA AS COMPARAÇÕES DIRETAS (SUMMARY OF FINDINGS [SOF] DO SOFTWARE GRADE PRO).....	54
Tabela 2: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA.	69

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	13
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	13
3.	RESUMO EXECUTIVO	14
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	17
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da dor	17
4.2	Tratamento recomendado	19
5.	A TECNOLOGIA	22
5.1	Farmacodinâmica	22
5.2	Ficha técnica	22
5.3	Preço das tecnologias	23
6.	MÉTODO	24
6.1	Objetivos do relatório	24
6.2	Pergunta	24
6.3	Estratégia de busca	24
6.4	Risco de viés, a avaliação da qualidade do relato e qualidade das evidências dos desfechos	25
6.5	Elegibilidade e triagem	26
6.6	Análise de dados	26
6.7	Resultado	26
6.8	Avaliação da qualidade	50
6.8.1	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	50
6.8.2	Avaliação da Qualidade da Evidência	54
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	61

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	63
9. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	69
10. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	71
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	71
12. IMPLEMENTAÇÃO	73
13. CONSIDERAÇÕES GERAIS	73
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	75
15. CONSULTA PÚBLICA	75
15.1 Contribuições Técnico-Científicas	76
15.1.1 Perfil dos Participantes	76
15.1.2 Evidências clínicas, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	78
15.1.3 Contribuição além dos aspectos citados e comentários gerais	78
15.2 Contribuições de experiência e opinião	79
15.2.1 Perfil dos participantes	79
15.2.2 Experiência como Paciente	81
15.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente	81
15.2.4 Experiência como interessado no tema	82
15.2.5 Experiência como profissional de saúde	82
15.3 Documentos anexados	84
15.4 Avaliação global das contribuições	86
16 RECOMENDAÇÃO FINAL	86
17 DECISÃO	87
REFERÊNCIAS	88

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3.	94
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – CARACTERÍSTICAS DOS 28 ECR INCLUÍDOS.	95
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DOS DOMÍNIOS DO CINEMA POR DESFECHO E POPULAÇÃO.	99

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da pregabalina para o tratamento da dor crônica neuropática e fibromialgia pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de 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 avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário da pregabalina, 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: Pregabalina (ALOND[®], ÁPICE[®], DORENE[®], DORENE TABS[®], GABALGIN[®], GLYA[®], INSIT[®], KONDUZ[®], LIMIAR[®], LYRICA[®], LYSUGI[®], MOBALE[®], NEUGABA[®], PREBICTAL[®], PREFISS[®], PREGALPHA[®], PRENEURIN[®], PROLEPTO[®], VOLVER[®]).

Indicação: Dor Neuropática e fibromialgia em adultos.

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

Introdução: A dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial, caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo. Por outro lado, a fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Dada a complexidade do tratamento da dor crônica neuropática e a ausência de tratamento medicamentoso para tratar a fibromialgia, o presente relatório foi elaborado com o objetivo de compreender a viabilidade do uso de pregabalina no manejo dessas condições clínicas, visando sua possível incorporação no SUS.

Pergunta: Pregabalina é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes adultos com dor neuropática e fibromialgia, comparada a gabapentina?

Evidências científicas: A busca pelas evidências retornou um total de 4.595 referências, das quais 21 revisões sistemáticas e 28 ensaios clínicos randomizados (ECR) atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos no presente relatório. Três ECR com pacientes com dor neuropática devido a lesão apresentaram comparações diretas gabapentina versus pregabalina, sendo que a meta-análise revelou não haver diferenças entre as intervenções. Como não foram encontrados estudos de comparação *head-to-head* entre a pregabalina e a gabapentina para pacientes com fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós-herpética, foram conduzidas meta-análises em rede frequentistas. Os resultados das meta-análises não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre pregabalina e gabapentina para os desfechos de eficácia (redução média da dor pela escala VAS - diferença média [DM]= 1,04; IC95%= -2,36 a 0,28; p=0,12), nem de segurança (frequência de efeitos adversos - DM: 1,19; IC95% = 0,20 a 6,99; p=0,85) em pacientes com dor neuropática devido a lesão. Para as neuropatias diabética e pós-herpética, e para a fibromialgia, as meta-análises indiretas não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções (p>0,05), independentemente da condição clínica e das doses de gabapentina e pregabalina utilizadas, nem para redução de dor, nem para descontinuação do tratamento por evento adverso. A maioria dos ECR incluídos apresentou alto risco de viés (RoB 1.0), impactando diretamente a qualidade da evidência das meta-análises diretas e indiretas. A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises diretas para pregabalina versus gabapentina conduzidas para a dor neuropática pós-lesão foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e apresentou qualidade global muito baixa. A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada através do método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*) sendo consideradas muito baixa.

Avaliação econômica: Como as evidências demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes para a efetividade e segurança entre pregabalina e gabapentina, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. Considerou-se o horizonte temporal de um ano. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde e os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, assumindo a dose média relatada nos ECR para os dois medicamentos. 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. Assim, para uma mesma efetividade, a pregabalina 150 mg (cápsula dura) apresenta um custo incremental anual por paciente de R\$ 588,66 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, gabapentina 400 mg (cápsula). Na análise de sensibilidade, o custo incremental por paciente variou de R\$ 293,33 a R\$ 1.475,71.

Avaliação de impacto orçamentário: Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, sendo que para o cálculo do custo anual do tratamento, foram utilizadas as posologias mínima e máxima usualmente relatadas nos ECR, a saber: 150 e 600 mg/dia para a pregabalina; 1.200 e 3.600 mg/dia para a gabapentina. Foram feitos diferentes cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina com dados de demanda aferida e epidemiológicos para pacientes com dor neuropática e com dados epidemiológicos para pacientes com fibromialgia. Em ambos os cálculos para pacientes com dor neuropática, foi considerado como cenário base, o cenário atual, no qual todos esses pacientes com dor neuropática estariam utilizando a gabapentina. Nos cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com dor neuropática com dados de demanda aferida, foram propostos dois cenários alternativos, um com doses mínimas e outro com doses máximas de pregabalina e gabapentina. Dessa forma, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados, em cinco anos, de R\$ 80.494.723,86 a R\$ 404.963.146,83, a depender da posologia dos medicamentos. Já nos cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com dor neuropática com dados epidemiológicos, também foram propostos dois cenários alternativos, um com doses mínimas e outro com doses máximas de pregabalina e gabapentina. Dessa forma, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados, em cinco anos, de R\$6.243.759.273,28 a R\$31.411.902.323,31, a depender da posologia dos medicamentos. Nos cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com fibromialgia com dados epidemiológicos e taxa de acesso de 30%, não foi considerado cenário base, pois foi considerado que atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para essa condição, uma vez que tanto a gabapentina quanto os antidepressivos não tem indicação em bula para fibromialgia. Nesse caso, também foram propostos dois cenários alternativos, um com doses mínimas e outro com doses máximas de pregabalina, com um gasto total em cinco anos entre R\$ 545.479.673,82 e R\$ 2.181.918.695,27, a depender da posologia da pregabalina. Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário, uma vez que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência e de demanda aferida, das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão, contudo, para observar essas possíveis variações ocasionadas por essas incertezas, realizou-se a análise de sensibilidade, variando a prevalência da condição clínica e as posologias dos medicamentos.

Experiência internacional: As agências *National Institute for Health and Care Excellence*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* e *Scottish Medicines Consortium* recomendam o uso da pregabalina para dor neuropática, com restrições distintas. Já o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* não recomenda, uma vez que não há evidências de que ela ofereça vantagens em comparação com outros tratamentos.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Os medicamentos galcanezumab, mirogabalin e TNX-102 (ciclobenzaprina) foram detectados no MHT para pacientes dor neuropática e para fibromialgia.

Considerações finais: As evidências sugerem haver equivalência terapêutica entre gabapentina e pregabalina para o tratamento das dores neuropáticas diabética, pós-herpética e devido a lesão, além da fibromialgia. Ressalta-se que a maioria dos ECR incluídos apresentou alto risco de viés e qualidade da evidência dos desfechos foi considerada muito baixa. Com relação aos aspectos econômicos, a análise de custo-minimização identificou um custo incremental anual por paciente de R\$ 588,66 no cenário de incorporação da pregabalina, em comparação à alternativa atualmente disponível no SUS (gabapentina), considerando as posologias usuais dos medicamentos, sendo que na análise de sensibilidade esse custo incremental variou de R\$ 293,33 a R\$ 1.475,71. Para as análises de impacto orçamentário foram feitos diferentes cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina com dados de demanda aferida e epidemiológicos para pacientes com dor neuropática e com dados epidemiológicos para pacientes com fibromialgia. Com aumentos de gastos estimados, em cinco anos, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática de R\$ 80.494.723,86 a R\$ 404.963.146,83 com o cálculo pela demanda aferida e de R\$6.243.759.273,28 a R\$31.411.902.323,31, com o cálculo com os dados epidemiológicos. Já para os pacientes com fibromialgia, o gasto total, em cinco anos, estaria entre R\$ 545.479.673,82 e R\$ 2.181.918.695,27, a depender da posologia da pregabalina. Ressalta-se também importantes limitações nas análises econômicas, das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que essas evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Ademais, existem ainda incertezas em relação a qual a real prevalência dessas condições, sobre as posologias dos medicamentos a serem utilizadas e suas divisões de mercado no cenário brasileiro, contudo, visando mitigar essas

incertezas, vários cenários foram propostos, sendo que em todos a incorporação da pregabalina ocasionou aumento dos gastos.

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 pregabalina para o tratamento da dor neuropática ou fibromialgia. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes aos tratamentos já disponibilizados no SUS, a qualidade muito baixa da evidência, além de resultarem em maior impacto orçamentário quando comparada à gabapentina.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 42 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/05/2021. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 19 pelo formulário de contribuições técnico-científicas e 31 pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições enviadas, 4% dos participantes não concordaram e nem discordaram da recomendação preliminar; quase metade dos participantes (48%) indicaram concordar com ela; e 48% discordaram. Parte das pessoas que referiram concordar com a recomendação na realidade estavam equivocadas, apresentando comentários que sugeriam concordância com a incorporação da pregabalina. Foram feitos comentários acerca dos resultados positivos do medicamento para controle da dor neuropática e fibromialgia, estabilização do humor, melhora da parestesia e do sono. Como aspectos negativos, foram apontados os eventos adversos – tontura, sonolência, náusea, ganho de peso, entre outros. Foram ressaltadas as diferenças em farmacocinética e farmacodinâmica entre pregabalina e gabapentina, que poderiam resultar em vantagens à primeira. Não foram apresentadas novas evidências que estivessem de acordo com os critérios de seleção do presente relatório ou propostas de preço para a tecnologia avaliada.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes na 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram em unanimidade pela não incorporação da pregabalina para o tratamento da dor neuropática crônica e da fibromialgia. O Plenário entendeu que consulta pública não agregou informações adicionais a esse relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar, já que não foram enviados estudos que mostrassem superioridade da pregabalina em relação à gabapentina ou propostas de preço que justificassem sua incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 643/2021.

Decisão: Não incorporar a pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 51, publicada no Diário Oficial da União nº 146, seção 1, página 169, em 4 de agosto de 2021.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da dor

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 a 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 própria ^[2].

Aspectos clínicos e epidemiológico da dor neuropática

A dor crônica pode ter diferentes origens, e para fins do presente relatório serão abordadas a dor neuropática e a fibromialgia. A dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial propriamente dito ^[1], e é caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo, com distribuição neuroanatômica, e por experiências sensoriais como alodinia e disestesia na área dolorosa ^[3]. Sensações dolorosas comumente relatadas pelos pacientes são queimação, dor intensa, formigamento, aperto ou sensações elétricas, bem como a perda de percepção nociva, mecânica ou térmica ^[4]. 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%) ^[9], e apresentando incidência anual estimada em aproximadamente 1% ^[10]. A dor neuropática apresenta uma carga econômica considerável, com custo médico superior ao de dores não neuropáticas (39,8% maior) e taxas de absenteísmo também mais elevadas (21,5% superior) ^[11].

Diagnóstico da dor neuropática

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) ^[12]. A suspeita de dor neuropática deve ser investigada e confirmada por testes físicos (toque, vibração, calor/frio, pressão), pelo histórico médico do paciente e pela distribuição anatômica da dor. Testes diagnósticos para confirmar a lesão ou doença que expliquem a dor também podem ser realizados. 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), que distingue com boa confiabilidade os diferentes tipos de dor

[13]. Uma sugestão de algoritmo de diagnóstico foi proposta pelo *National Prescribing Service* (NPS) da Austrália [14], e está apresentada na **Figura 1**.

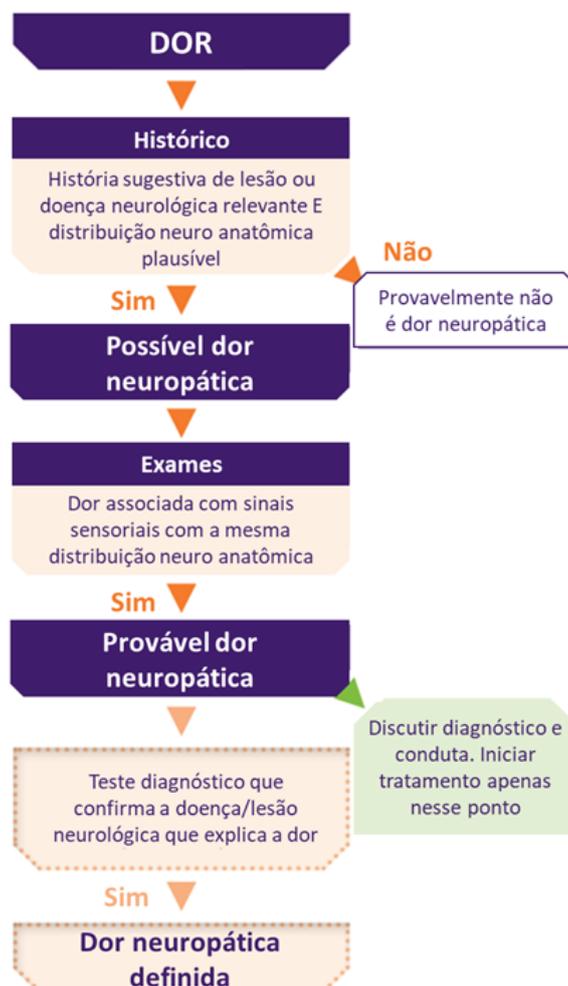


FIGURA 1: SUGESTÃO DE UM ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA, PROPOSTO PELO NPS (2018).

Adaptado de NPS, 2018 [14].

Por outro lado, a fibromialgia (ou Síndrome de Fibromialgia - SFM), uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida [15]. Potenciais causas para a SFM incluem fatores genéticos, neurológicos, psicológicos/psiquiátricos e imunológicos. A dor é o sintoma predominante na SFM, e incorre em incapacidade e redução da qualidade de vida [16-17], gerando altos custos médicos diretos e indiretos [18-21]. A SFM é uma doença prevalente, e estudos estimam que 2% da população em geral apresenta o diagnóstico da doença [20-22].

Diagnóstico da fibromialgia

A fibromialgia pode ser classificada em: primária (forma mais comum de fibromialgia, na qual nenhuma outra causa de dor é encontrada); fibromialgia secundária ou concomitante (termo usado para se referir à fibromialgia que

acompanha outro distúrbio doloroso ou sucede um evento desencadeante); fibromialgia juvenil (forma menos comum da doença, que ocorre em crianças e adolescentes). O diagnóstico da SFM, por sua vez, é apenas clínico; e baseia-se principalmente no diagnóstico diferencial e na exclusão de outras doenças que poderiam explicar o quadro clínico do paciente, tais como: síndrome dolorosa miofascial; deficiência de vitamina D; síndrome da fadiga crônica; artrite reumatoide; lúpus eritematoso sistêmico; osteoartrite; espondilite anquilosante; polimialgia reumática; hipotireoidismo; miosite (dermatomiosite e outras miopatias inflamatórias); doença hepática crônica; e anemia ferropriva [23–24]. As recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR) foram revisadas em 2016, e propõem um algoritmo de diagnóstico e tratamento (farmacológico e não-farmacológico) para a SFM [24]. O algoritmo adaptado está representado na **Figura 2**.

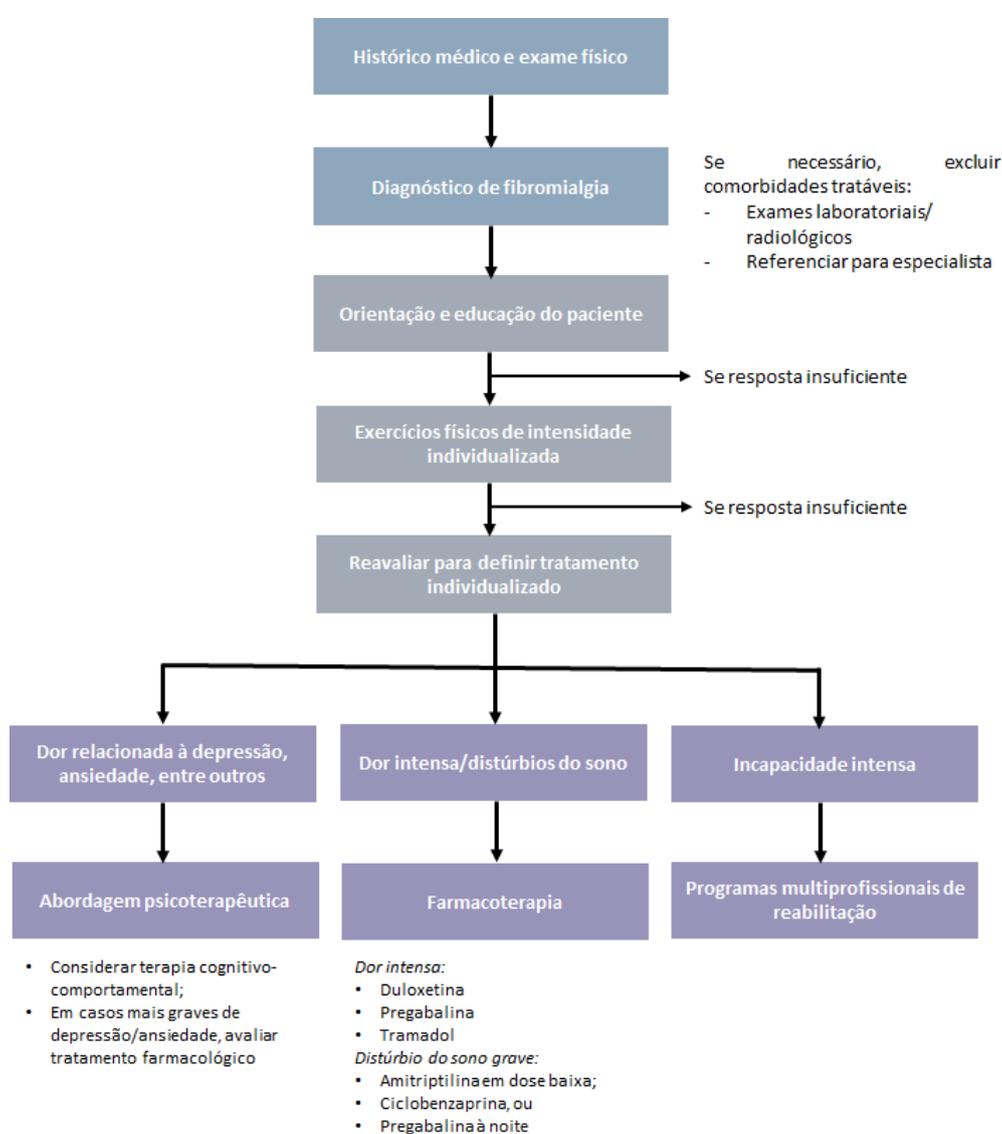


FIGURA 2: ALGORITMO DE MANEJO DA FIBROMIALGIA PROPOSTO PELA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM. Adaptado de Macfarlane et al, 2016 [24].

4.2 Tratamento recomendado

No Brasil, no âmbito do SUS, o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica ^[25]. Para tratar a dor neuropática, o PCDT recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos como opções iniciais (Quadro 1), reservando os opioides apenas para pacientes refratários às outras alternativas farmacológicas. 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) ^[26] e da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) ^[27]. 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 tratamento ^[25]. A **Figura 3** apresenta o algoritmo de tratamento proposto por Bates e colaboradores em 2019 ^[28].

QUADRO 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIEPILÉPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA. ^[25]

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

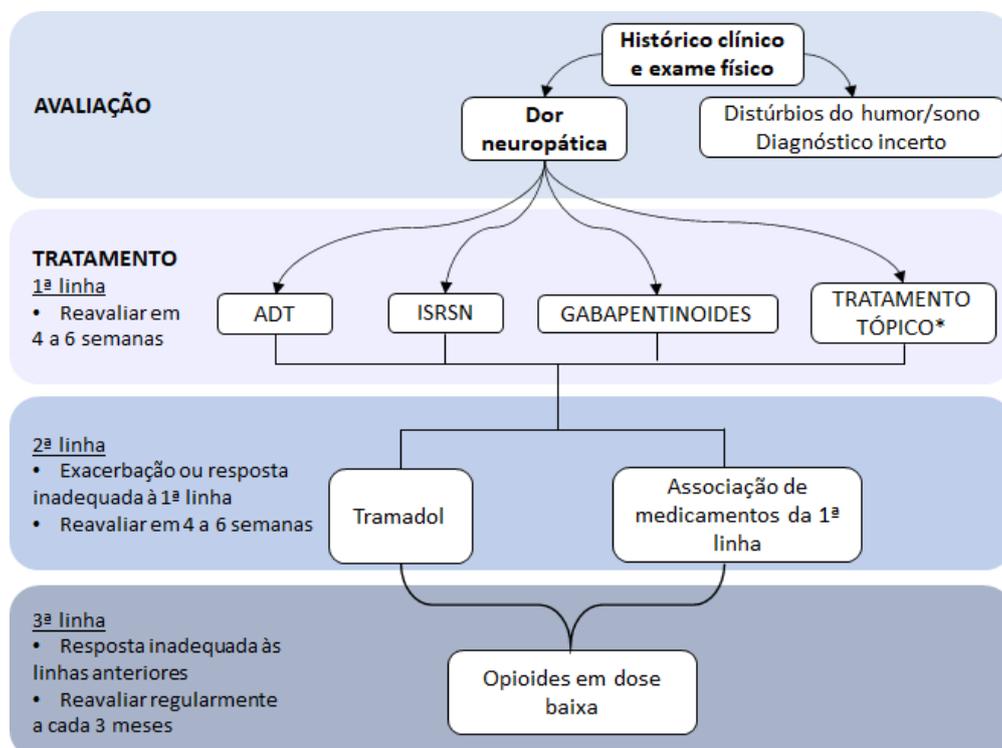


FIGURA 3: ALGORITMO DE TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA.

Adaptado de Bates et al, 2019 [28]. ADT: antidepressivo tricíclico; ISRSN: inibidor seletivo dos receptores de serotonina e noradrenalina. *O tratamento tópico é reservado exclusivamente para a dor neuropática localizada.

Já para o tratamento da fibromialgia, o PCDT da dor crônica não recomenda nenhum tratamento medicamentoso. A única orientação específica para o manejo da SFM é a prática de exercícios físicos regulares, também observada em outras diretrizes clínicas [15–24–29]. De maneira geral, as alternativas terapêuticas não medicamentosas têm sido amplamente incentivadas, sendo o tratamento farmacológico reservado para pacientes com dor ou distúrbio do sono intensos [15–24–29]. O algoritmo de tratamento da SFM proposto pela EULAR está representado na **Figura 2** da seção 5.1.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Farmacodinâmica

A pregabalina liga-se a uma subunidade proteica auxiliar dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central, reduzindo a liberação na medula espinhal de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio [30].

5.2 Ficha técnica

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pregabalina
Nome comercial	ALOND®, ÁPICE®, DORENE®, DORENE TABS®, GABALGIN®, GLYA®, INSIT®, KONDUZ®, LIMIAR®, LYRICA®, LYSUGI®, MOBALE®, NEUGABA®, PREBICTAL®, PREFISS®, PREGALPHA®, PRENEURIN®, PROLEPTO®, VOLVER®.
Apresentação	100 MG CAPSULA GEL DURA, 150 MG CAPSULA DURA, 150 MG CAPSULA GEL DURA, 150 MG COMPRIMIDO, 25 MG CAPSULA DURA, 300 MG CAPSULA DURA, 35 MG CAPSULA DURA, 50 MG CAPSULA DURA, 75 MG CAPSULA DURA, 75 MG CAPSULA GEL DURA, 75 MG COMPRIMIDO,
Fabricante	ACHÉ S FARMACÊUTICOS S.A, ALTHAIA S.A, APSEN, AUROBINDO PHARMA LTDA, BIOSINTÉTICA, CRISTÁLIA QUÍMICO, DR. REDDYS DO BRASIL, EMS, EUROFARMA, FARMOQUÍMICA, GERMED, LEGRAND PHARMA, MEDQUIMICA INDUSTRIA, MERCK, MOMENTA, NOVA QUIMICA, PFIZER LTDA, RANBAXY, SANOFI MEDLEY, SUN DO BRASIL, SUPERA FARMA S S.A, TEUTO BRASILEIRO, TORRENT DO BRASIL, ZODIAC FARMACÊUTICOS.
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	É indicado para o tratamento da dor neuropática em adultos. É indicado como terapia adjunta das crises parciais de epilepsia, com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos. É indicado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada em adultos. É indicado para o controle de fibromialgia [30].
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com dor neuropática e fibromialgia.
Posologia e Forma de Administração	A dose da pregabalina é de 150 a 600 mg/dia divididas em duas ou três doses, podendo ser ingerida com ou sem alimentos. Posologia para dor neuropática: A dose inicial recomendada de pregabalina é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), sendo essa dose a ideal para a maioria dos pacientes, entretanto, com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, após mais uma semana, a mesma pode ser aumentada até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia. Posologia para Fibromialgia: A dose recomendada de pregabalina é de 300 a 450 mg/dia para a maioria dos pacientes, dividida em duas tomadas. Alguns pacientes podem obter benefícios adicionais com 600 mg por dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) e pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) após uma semana, baseado na eficácia e tolerabilidade. Pacientes que não experimentaram benefícios suficientes com uma dose de 300 mg/dia podem ter a dose aumentada para 225 mg duas vezes ao dia (450 mg/dia). Se necessário, em alguns pacientes, baseado na resposta e tolerabilidade individual, a dose pode ser aumentada até o máximo de 600 mg/dia após uma semana adicional [30].
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos disponíveis.

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): No Brasil, a pregabalina não está sob proteção patentária ².

Contraindicação: é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula ^[30].

Precauções e advertências: É um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A pregabalina é excretada no leite de mães lactantes, e sua segurança em lactentes é desconhecida; não é recomendada a amamentação durante o tratamento com pregabalina, devendo ser tomada uma decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com pregabalina, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher. A pregabalina pode causar tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir, operar máquinas complexas, ou se engajar em outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de executar tais atividades ^[30].

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns são: nasofaringite, aumento de apetite, humor eufórico, confusão, irritabilidade, depressão, desorientação, insônia, diminuição da libido, tontura, sonolência, ataxia, coordenação anormal, tremores, disartria, amnésia, dificuldade de memória, distúrbios de atenção, parestesia, hipoestesia, sedação, transtorno de equilíbrio, letargia, visão turva, diplopia, vertigem, vômitos, constipação, flatulência, distensão abdominal, boca seca, câibra muscular, artralgia, dor lombar, dor nos membros, espasmo cervical, edema periférico, edema, marcha anormal, quedas, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga, aumento de peso ^[30].

5.3 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 dos diferentes fabricantes da pregabalina.

QUADRO 2: VALOR UNITÁRIO DA PREGABALINA 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 (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Pregabalina 25 mg cápsula dura	Nenhum registro foi encontrado	R\$ 0,7450
Pregabalina 50 mg cápsula dura	R\$ 1,4200 ¹	R\$ 1,5344

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>.

Pregabalina 75 mg cápsula dura	R\$ 0,5240	R\$ 2,3826
Pregabalina 100 mg cápsula dura	R\$ 2,9300 ¹	R\$ 3,0689
Pregabalina 150 mg cápsula dura	R\$ 1,6548	R\$ 3,8574

*Menores preços de compras públicas realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde, extraídas a partir da base Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde no período entre 27/04/2019 a 27/04/2020. ** média dos Preço Máximo de Venda ao Governo, publicada em aprovado pela na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (ICMS 18%, Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação), na tabela atualizada em 06/04/2020.¹ Não foram registradas compras pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde para a pregabalina nas apresentações de 50 mg, 75 mg e 100 mg, por isso foi considerada o menor preço unitário obtido na base Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde, para compras públicas administrativas, no período entre 27/04/2019 a 27/04/2020.

6. MÉTODO

6.1 Objetivos do relatório

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da pregabalina para tratamento de pacientes com dor neuropática ou fibromialgia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.2 Pergunta

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: pregabalina é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de pacientes adultos com dor neuropática ou fibromialgia, comparado a gabapentina? Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3** abaixo.

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

População	Pacientes adultos com dor neuropática ou fibromialgia
Intervenção (tecnologia)	Pregabalina
Comparação	Gabapentina ou placebo*
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: Redução da dor por escalas validadas, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Desfechos secundários: Frequência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

*placebo foi considerado devido à possibilidade de comparação indireta entre pregabalina e gabapentina.

6.3 Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia e a segurança da pregabalina para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia. No **Quadro 4** estão detalhadas as estratégias utilizadas em cada uma das bases de dados e a seleção dos estudos.

QUADRO 4: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	((((((((((("chronic pain"[MeSH Terms]) OR ("chronic pain"[Text Word])) OR ("nociceptive pain"[MeSH Terms])) OR ("nociceptive pain"[Text Word])) OR ("Neuralgia"[MeSH Terms])) OR ("Neuralgia"[Text Word])) OR ("neuralgias"[Text Word])) OR ("Neuropathic Pain"[Text Word])) OR ("Fibromyalgia"[MeSH Terms])) OR ("Fibromyalgia"[Text Word])) OR ("fibromyalgias"[Text Word])) AND (((("Gabapentin"[MeSH Terms]) OR (gabapentin[Text Word])) OR ("Pregabalin"[MeSH Terms])) OR (pregabalin[Text Word])) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	1.835
Embase	((('nociceptive pain'/exp OR 'nociceptive pain' OR 'nociceptive pain':ti,ab,kw OR 'neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR 'neuropathic pain':ti,ab,kw OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain':ti,ab,kw OR 'chronic pain syndrome'/exp OR 'chronic pain syndrome' OR 'chronic pain syndrome':ti,ab,kw OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibromyalgia' OR 'fibromyalgia':ti,ab,kw) AND [embase]/lim) AND (((('pregabalin'/exp OR 'pregabalin':ti,ab,kw) AND [embase]/lim) OR (('gabapentin'/exp OR 'gabapentin':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)	2.745
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Nociceptive Pain] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Fibromyalgia] explode all trees #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Gabapentin] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees #8 #5 AND #6 AND #7	15

6.4 Risco de viés, a avaliação da qualidade do relato e qualidade das evidências dos desfechos

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, ensaios clínicos randomizados seriam avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 1.0* ^[31]. A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* ^[32]. A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises diretas foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e a qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada através do método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*).

6.5 Elegibilidade e triagem

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), com meta-análises de comparações diretas ou indiretas, e ECR que avaliassem a pregabalina em monoterapia. 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. Adicionalmente, foram selecionados estudos que compararam a pregabalina ao placebo ou à gabapentina, alternativa disponível no SUS.

6.6 Análise de dados

As meta-análises em rede foram conduzidas pelo método frequentista, realizadas no software MetaInsight versão 1.1, com efeitos randômicos, usando as métricas Odds Ratio (OR) e Diferença Média (DM) para desfechos dicotômicos e contínuos, respectivamente. A análise das inconsistências estatísticas entre as estimativas de efeito das evidências diretas e indiretas foram realizadas usando o *netmeta package* do MetaInsight.

6.7 Resultado

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed, Embase e Cochrane, foram recuperados um total de 4.595 referências (1.835 no Medline, 2.745 no Embase e 15 na Cochrane) (**Quadro 4**). Dessa forma, das 4.595 referências recuperadas, 970 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 3.625 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 69 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 20 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores independentes. 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**. Quarenta e nove estudos foram incluídos, sendo 21 revisões sistemáticas e 28 ECR (**Figura 4**).

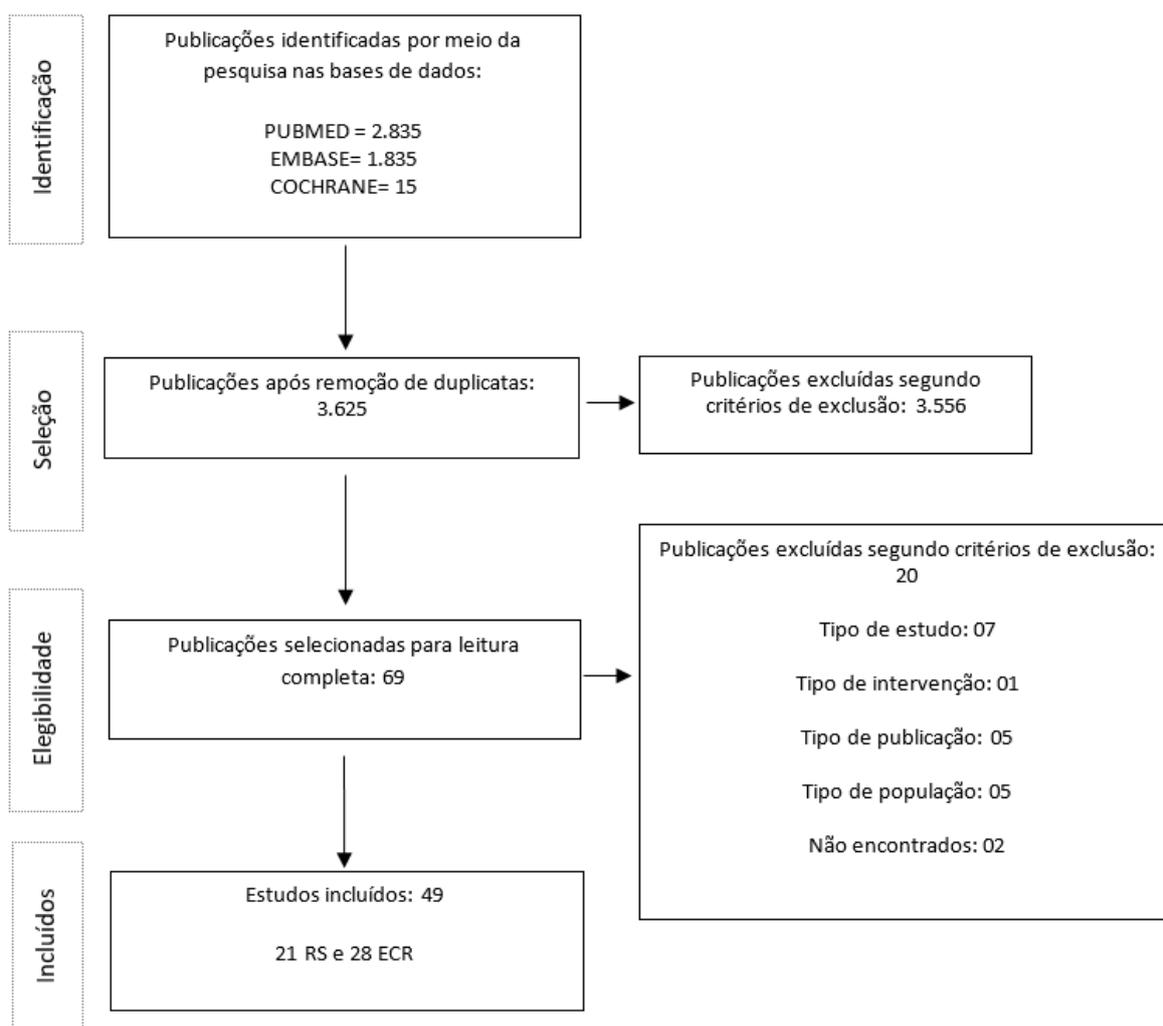


FIGURA 4: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

7.5.1 Descrição dos Estudos

Dos 28 ECR, sete se tratavam de estudos com participantes com neuralgia pós herpética, sendo que cinco avaliaram a pregabalina versus placebo e dois avaliaram a gabapentina versus placebo. Onze desses ECR avaliaram pacientes com neuropatia periférica diabética, dos quais nove e dois compararam pregabalina e gabapentina, respectivamente, ambos versus placebo. Sete ECR avaliaram participantes com fibromialgia, seis comparando a pregabalina ao placebo e um comparando a gabapentina ao placebo. Três ECR compararam diretamente a pregabalina versus a gabapentina em pacientes com dor neuropática devido a lesão (**Quadro 6 e Material Suplementar 2**).

QUADRO 5: RELAÇÃO DOS ECR INCLUÍDOS POR TIPO DE PARTICIPANTES E INTERVENÇÕES COMPARADAS.

ECR incluídos	Pregabalina	Gabapentina	Gaba e prega
Neuralgia pós herpética	Dworkin 2003 ^[33]	Rice 2001 ^[34]	-
	Liu 2017 ^[35]	Rowbotham 1998 ^[36]	-

	Sabatowski 2004 ^[37]	-	-
	Stacey 2008 ^[38]	-	-
	van Seventer 2006 ^[39]	-	-
Neuropatia diabética	Arezzo 2008 ^[40]	Backonja 1998 ^[41]	-
	Lesser 2004 ^[42]	Simpson 2001 ^[43]	-
	Mu 2018 ^[44]	-	-
	Raskin 2015 ^[45]	-	-
	Richter 2005 ^[46]	-	-
	Rosenstock 2004 ^[47]	-	-
	Satoh 2010 ^[48]	-	-
	Tolle 2007 ^[49]	-	-
Jiang 2011 ^[50]	-	-	
Fibromialgia	Arnold 2008 ^[51]	Arnold 2007 ^[52]	-
	Crofford 2008 ^[53]	-	-
	Crofford 2005 ^[54]	-	-
	Mease 2008 ^[55]	-	-
	Ohta 2012 ^[56]	-	-
	Pauer 2011 ^[57]	-	-
Dor neuropática devido a lesão			Kelle 2012 ^[58]
			Kaydok 2014 ^[59]
			Yilmaz 2014 ^[60]

Das 21 revisões sistemáticas incluídas, a maioria (dez) avaliava o tratamento em pacientes com neuralgia pós herpética, seis eram com pacientes com fibromialgia, três eram de pacientes com neuropatia periférica diabética e dois apresentavam resultados estratificados para pacientes com neuropatia periférica diabética e pós herpética. Todos os ECR incluídos por essas revisões foram recuperados pela nossa seleção e nenhuma das revisões apresentavam simultaneamente todos os ECR incluídos pela nossa seleção, para cada uma das condições clínicas. Dessa forma, considerou-se mais adequado conduzir novas meta-análises dos ECR ao invés de apresentar os resultados das revisões sistemáticas ou atualizar uma delas.

DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO

Abaixo estão apresentados os resultados individuais por desfecho dos três ECR com a população de pacientes com dor neuropática devido a lesão (Kelle et al., 2012 ^[58]; Kaydok et al., 2014 ^[59] e Yilmaz et al., 2014 ^[60]) e as suas respectivas meta-análises diretas. As doses dos medicamentos utilizadas nos estudos estão descritas no Quadro 7.

QUADRO 6: DOSES UTILIZADAS DE GABAPENTINA E PREGABALINA NOS ESTUDOS SOBRE DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.

Estudo	Gabapentina	Pregabalina
--------	-------------	-------------

Kaydok et al., 2014 ^[59]	3.600 mg/dia	600 mg/dia
Kelle et al., 2012 ^[58]	1.800 - 2.400 mg/dia	300 mg/dia
Yilmaz et al., 2014 ^[60]	1.800 mg/dia	300 mg/dia

Redução da dor pela escala VAS

Kelle et al., 2012 ^[58] relatou que a redução da dor na escala VAS da linha de base até uma semana, um mês e três meses de tratamento foi estatisticamente significativa em ambos os grupos de pacientes, que receberam gabapentina e pregabalina, contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Kaydok et al., 2014 ^[59] descreveu que houve reduções estatisticamente significantes da dor aferidas pela escala VAS em ambos os grupos, após 4 e 8 semanas de tratamento. Porém, sem diferenças estatisticamente significante entre o grupo de pacientes que recebeu gabapentina e pregabalina. Yilmaz et al., 2014 ^[60] relataram não haver diferenças entre os medicamentos gabapentina e pregabalina para o desfecho de redução da dor pela escala VAS ($p>0,05$). Conduziu-se a meta-análise de efeitos randomizados com 88 pacientes dos resultados dos ECR e a diferença entre a gabapentina e pregabalina permaneceu sem significância estatística ($p=0,12$), contudo, a heterogeneidade foi elevada (diferença média [DM]= 1,04; IC95%= -2,36 a 0,28; $i^2= 78\%$, $p=0,01$) e parte disso pode ser devido às diferenças das populações, tempos de seguimento dos ECR e doses utilizadas dos medicamentos (Figura 5). As características detalhadas desses estudos encontram-se no **Material Suplementar 2**.

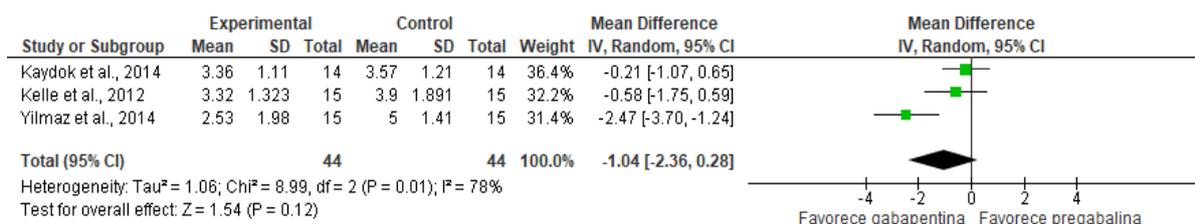


FIGURA 5: FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO DE GABAPENTINA VERSUS PREGABALINA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA VAS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.

Legenda: Control: controle, Heterogeneity: Heterogeneidade, Mean: média, Mean Difference: Diferença média, Or: ou, SD: Desvio Padrão, Subgroup: subgrupo, Study: estudo, Test for overall effect: Teste para efeito geral, Weight: peso.

Frequência de efeitos adversos

No estudo de Kelle et al., 2012 ^[58], 26% e 13% dos pacientes que receberam gabapentina e pregabalina, respectivamente, experimentaram efeitos adversos, sendo a tontura e a sonolência os efeitos adversos mais comuns em ambos os grupos. Kaydok et al., 2014 ^[59] relatou que 66,7% e 88,0% dos pacientes em uso de gabapentina e pregabalina, respectivamente, apresentaram efeitos adversos, não havendo diferença entre os grupos ($p>0,05$). Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência e sedação. Conduziu-se a meta-análise de efeitos randomizados dos resultados dos ECR e a diferença entre a gabapentina e pregabalina permaneceu sem significância estatística ($p=0,85$) (Figura 6). Nessa análise,

a heterogeneidade, avaliada pelo I^2 não foi estatisticamente significativa (DM: 1,19; IC95% = 0,20 a 6,99; $I^2= 58\%$, $p=0,12$), contudo, acredita-se que a mesma pode estar relacionada a diferenças nas populações, tempos de seguimento dos ECR e doses utilizadas dos medicamentos.

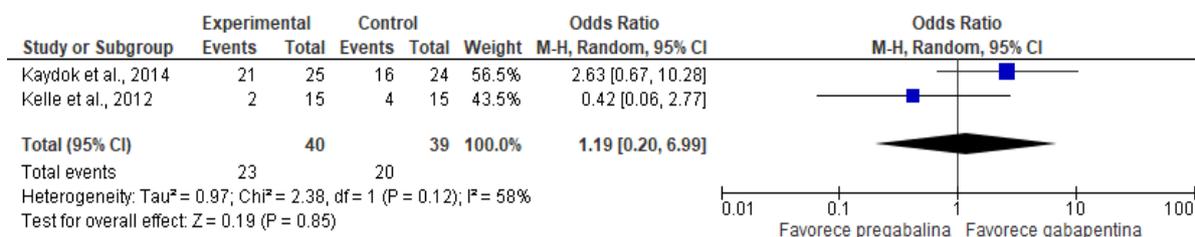


FIGURA 6: FOREST PLOT DA COMPARAÇÃO DE GABAPENTINA VERSUS PREGABALINA PARA O DESFECHO DE FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.

Legenda: Control: controle, Events: eventos, Heterogeneity: Heterogeneidade, Or: ou, Subgroup: subgrupo, Study: estudo, Test for overall effect: Teste para efeito geral, Weight: peso.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Apenas Kaydok et al., 2014^[59] relatou o desfecho de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, relatando que dois pacientes no grupo gabapentina (8,4%) e cinco pacientes (20%) no grupo pregabalina descontinuaram o estudo devido aos efeitos adversos, contudo, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de tratamento ($p > 0,05$).

FIBROMIALGIA

Como não foram encontrados estudos de comparação *head-to-head* entre a pregabalina e a gabapentina para pacientes com fibromialgia, foi conduzida a meta-análise em rede frequentista dos sete ECR (Arnold et al., 2007^[52]; Arnold et al., 2008^[51]; Crofford et al., 2008^[53]; Crofford et al., 2005^[54]; Mease et al., 2008^[55]; Ohta et al., 2012^[56]; Pauer et al., 2011^[57]) que avaliaram uma dessas intervenções em comparação com o placebo para os desfechos de redução da dor pela escala NRS e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Redução da dor pela escala NRS

Na meta-análise em rede para o desfecho de redução da dor pela escala NRS, foram incluídos cinco dos sete ECR, uma vez que Crofford et al., 2008^[53] e Ohta et al., 2012^[56] não avaliaram esse desfecho. Esses cinco ECR apresentavam seis intervenções (pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 450 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia, gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia e placebo), tendo assim, quinze possíveis comparações: pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 450

mg/dia *versus* placebo, pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 450 mg/dia, pregabalina 450 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 600 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* 450 mg/dia e gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia *versus* placebo) (**Figura 7**).

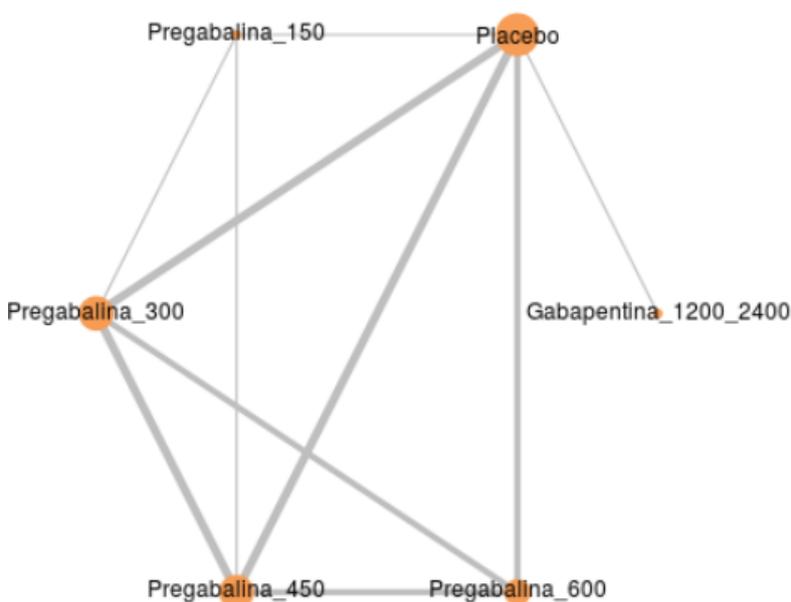


FIGURA 7: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Legenda: Gabapentina_1200-2400: Gabapentina de 1.200 a 2.400 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: Pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

As meta-análises diretas, revelaram resultados estatisticamente significantes favorecendo a pregabalina nas dosagens de 300, 450 e 600 mg/dia em comparação ao tratamento com placebo, enquanto a pregabalina 150 mg/dia e a gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre elas para o desfecho de redução da dor (**Figura 8**).

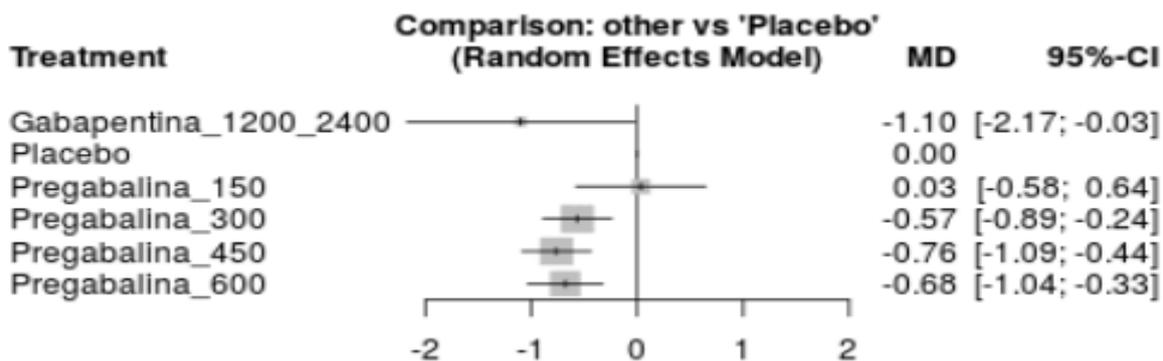


FIGURA 8: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: *Comparison:* comparação, Gabapentina_1200-2400: gabapentina de 1.200 a 2.400 mg, MD: *Mean Difference:* Diferença média, *Other:* outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: Pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg, *Random Effects Model:* Modelo de efeitos randômicos, *Treatment:* tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

No modelo de comparação indireta frequentista, as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança cruzaram a linha de não efeito (**Figura 9**).

Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia				-1.10 [-2.17; -0.03]	
-0.34 [-1.46; 0.79]	Pregabalina 450 mg/dia	-0.05 [-0.42; 0.32]	-0.20 [-0.53; 0.13]	-0.76 [-1.09; -0.44]	-0.90 [-1.61; -0.19]
-0.42 [-1.55; 0.71]	-0.08 [-0.44; 0.27]	Pregabalina 600 mg/dia	-0.14 [-0.51; 0.23]	-0.63 [-1.00; -0.26]	
-0.53 [-1.66; 0.59]	-0.20 [-0.52; 0.13]	-0.11 [-0.47; 0.24]	Pregabalina 300 mg/dia	-0.57 [-0.89; -0.24]	-0.67 [-1.37; 0.03]
-1.10 [-2.17; -0.03]	-0.76 [-1.09; -0.44]	-0.68 [-1.04; -0.33]	-0.57 [-0.89; -0.24]	Placebo	0.14 [-0.56; 0.84]
-1.13 [-2.37; 0.10]	-0.80 [-1.41; -0.18]	-0.71 [-1.37; -0.06]	-0.60 [-1.21; 0.01]	-0.03 [-0.64; 0.58]	Pregabalina 150 mg/dia

FIGURA 9: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes no teste de inconsistência ($p > 0,05$) (**Quadro 8**).

QUADRO 7: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	N° Estudos	Meta-análise em rede	Direto	Indireto	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Placebo	1	-1,10	-1,10	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-1,13	NA	-1,13	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-0,53	NA	-0,53	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	0	-0,34	NA	-0,34	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	-0,42	NA	-0,42	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus Placebo	1	0,03	-0,14	0,56	-0,70	-2,12	0,72	0,33
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	4	-0,57	-0,57	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 450mg/dia versus Placebo	4	-0,76	-0,76	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 600mg/dia versus Placebo	3	-0,68	-0,63	-1,30	0,66	-0,69	2,02	0,34
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	1	0,60	0,67	0,37	0,30	-1,14	1,73	0,69
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	1	0,80	0,90	0,49	0,41	-1,00	1,81	0,57
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	0,71	NA	0,71	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	4	0,20	0,20	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	3	0,11	0,14	-0,14	0,27	-1,07	1,61	0,69
Pregabalina 450mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	3	-0,08	-0,05	-0,45	0,39	-0,96	1,75	0,57

Legenda: NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

A meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos incluiu sete estudos [52–57] e seis intervenções, gerando um total de 15 comparações possíveis: pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 450 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 450 mg/dia, pregabalina 450 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 600 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* 450 mg/dia e gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia *versus* placebo (**Figura 10**).

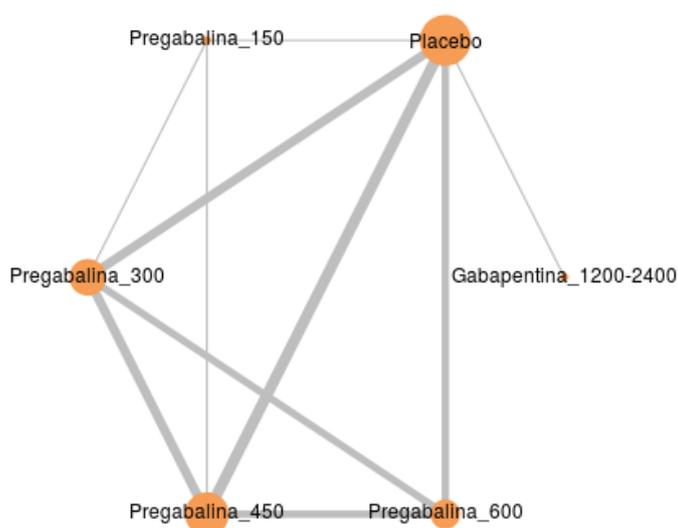


FIGURA 10: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Legenda: Gabapentina_1200-2400: Gabapentina de 1.200 a 2.400 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: Pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

O resultado das meta-análises diretas favoreceu o placebo em comparação à pregabalina 300 mg/dia, à pregabalina 450 mg/dia e à pregabalina 600 mg/dia, com significância estatística. Ainda, nessas comparações diretas, é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre elas para o desfecho de redução da dor (**Figura 11**).

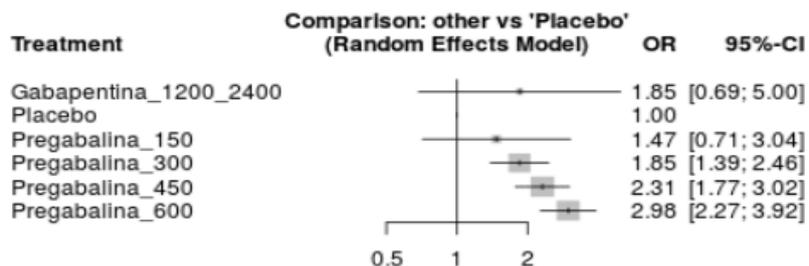


FIGURA 11: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: *Comparison:* comparação, *Gabapentina_1200-2400:* gabapentina de 1.200 a 2.400 mg, *Other:* outros, *Pregabalina_150:* pregabalina 150 mg, *Pregabalina_300:* pregabalina 300 mg, *Pregabalina_450:* Pregabalina 450 mg, *Pregabalina_600:* pregabalina 600 mg, *Random Effects Model:* Modelo de efeitos randômicos, *Treatment:* tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções na comparação indireta frequentista, dado que todos os intervalos de confiança das comparações cruzaram a linha de não efeito (**Figura 12**).

Placebo	0.91 [0.37; 2.22]	0.54 [0.40; 0.72]	0.54 [0.20; 1.46]	0.43 [0.33; 0.56]	0.34 [0.25; 0.45]
0.68 [0.33; 1.40]	Pregabalina 150mg/dia	1.13 [0.46; 2.75]	.	0.61 [0.28; 1.37]	.
0.54 [0.41; 0.72]	0.80 [0.39; 1.65]	Pregabalina 300mg/dia	.	0.80 [0.62; 1.04]	0.64 [0.49; 0.84]
0.54 [0.20; 1.46]	0.80 [0.23; 2.72]	1.00 [0.36; 2.81]	Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia	.	.
0.43 [0.33; 0.56]	0.64 [0.31; 1.30]	0.80 [0.61; 1.04]	0.80 [0.29; 2.24]	Pregabalina 450mg/dia	0.76 [0.59; 0.98]
0.34 [0.26; 0.44]	0.49 [0.24; 1.03]	0.62 [0.48; 0.80]	0.62 [0.22; 1.74]	0.78 [0.61; 1.00]	Pregabalina 600mg/dia

FIGURA 12: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes no teste de inconsistência ($p > 0,05$) (Quadro 9).

QUADRO 8: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus placebo	1	0.62	0.62	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	0.23	NA	0.23	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	0.00	NA	0.00	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	0	-0.22	NA	-0.22	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	-0.48	NA	-0.48	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus Placebo	1	0.39	0.10	0.96	-0.86	-2.40	0.67	0.27
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	5	0.61	0.62	0.54	0.08	-1.15	1.32	0.90
Pregabalina 450mg/dia versus Placebo	6	0.84	0.84	0.56	0.29	-1.75	2.32	0.78
Pregabalina 600mg/dia versus Placebo	4	1.09	1.09	1.14	-0.06	-0.96	0.85	0.90
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	1	-0.23	0.12	-0.90	1.02	-0.51	2.55	0.19
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	1	-0.45	-0.49	-0.32	-0.17	-1.95	1.61	0.85
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	-0.70	NA	-0.70	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	5	-0.23	-0.22	-0.45	0.23	-1.52	1.98	0.80
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	4	-0.48	-0.44	-1.31	0.87	-0.45	2.19	0.20
Pregabalina 450mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	4	-0.25	-0.27	0.03	-0.30	-1.32	0.71	0.56

Legenda: NA: Não se aplica.

NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA

Como não foram encontrados estudos de comparação *head-to-head* entre a pregabalina e a gabapentina para pacientes com neuropatia periférica diabética, foi conduzida a meta-análise em rede frequentista dos 11 ECR (Arezzo et al., 2008^[40]; Lesser et al., 2004^[42]; Mu et al., 2018^[44]; Raskin et al., 2015^[45]; Richter et al., 2005^[46]; Rosenstock et al., 2004^[47]; Satoh et al., 2010^[48]; Tolle et al., 2007^[49]; Jiang et al., 2011^[50]; Backonja et al., 1998^[41]; Simpson et al., 2001^[43]) que avaliaram uma dessas intervenções em comparação com o placebo, para os desfechos de redução da dor pela escala NRS e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Redução da dor pela escala NRS

Na meta-análise em rede para o desfecho da redução da dor pela escala NRS, foram incluídos dez dos 11 ECR, uma vez que Simpson et al., 2001^[43] não avaliaram esse desfecho. Esses dez ECR apresentavam seis intervenções (pregabalina 75 mg/dia, pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia, gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia e placebo), tendo assim dez possíveis comparações: pregabalina 75mg/dia *versus* placebo, pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 75 mg/dia, pregabalina 75 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 600 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* 75 mg/dia e gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia *versus* placebo (**Figura 13**).

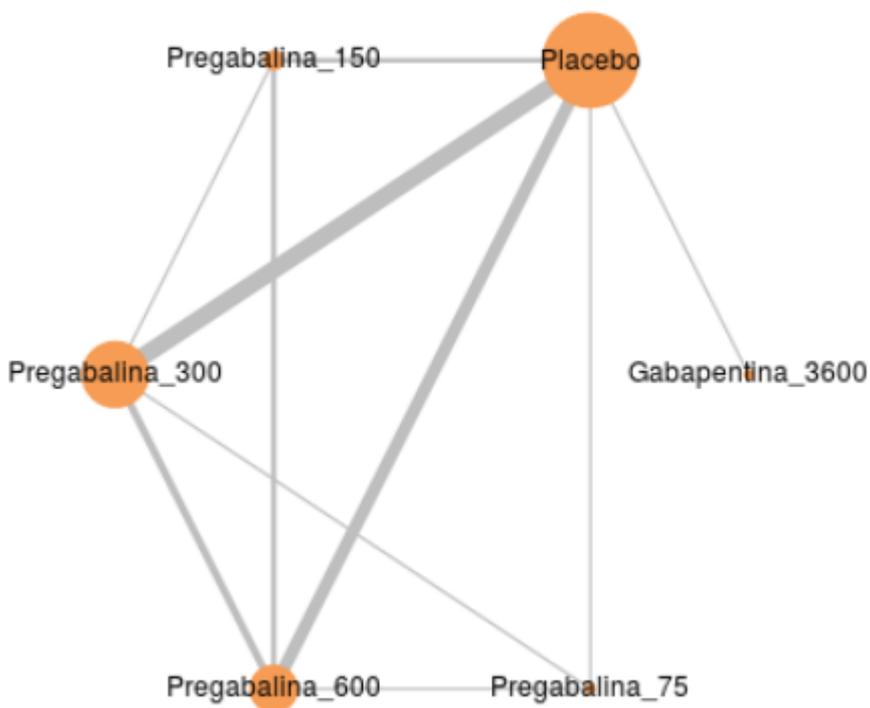


FIGURA 13: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

Legenda: Gabapentina_3600: Gabapentina de 3.600 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

As meta-análises diretas, revelaram que nenhuma das intervenções foram estatisticamente significantes em comparação ao placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre as mesmas para o desfecho de redução da dor (Figura 14).

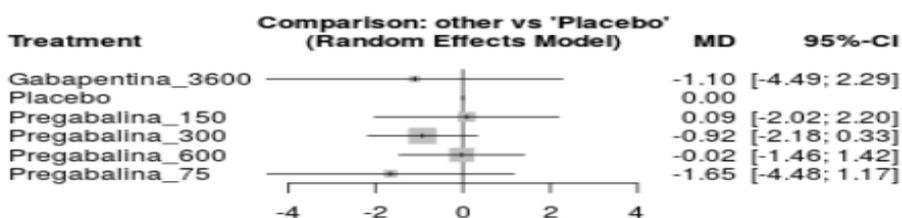


FIGURA 14: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

LEGENDA: COMPARISON: COMPARAÇÃO, GABAPENTINA_3600: GABAPENTINA 3.600 MG, MD: MEAN DIFFERENCE: DIFERENÇA MÉDIA, OTHER: OUTROS, PREGABALINA_150: PREGABALINA 150 MG, PREGABALINA_300: PREGABALINA 300 MG, PREGABALINA_75: PREGABALINA 75 MG, PREGABALINA_600: PREGABALINA 600 MG, RANDOM EFFECTS MODEL: MODELO DE EFEITOS RANDÔMICOS, TREATMENT: TRATAMENTO, 95%-CI: INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.

No modelo frequentista, não foram identificadas diferenças entre as cinco intervenções, uma vez que todos os intervalos de confiança cruzaram a linha de não efeito. (**Figura 15**).

Placebo	0.18 [-2.19; 2.56]	0.03 [-1.48; 1.54]	1.10 [-2.29; 4.49]	0.75 [-0.54; 2.04]	0.25 [-3.09; 3.59]
-0.09 [-2.20; 2.02]	Pregabalina 150mg/dia	0.83 [-1.54; 3.21]	.	-0.15 [-3.52; 3.22]	.
0.02 [-1.42; 1.46]	0.11 [-2.04; 2.26]	Pregabalina 600mg/dia	.	1.40 [-0.55; 3.35]	4.39 [1.04; 7.74]
1.10 [-2.29; 4.49]	1.19 [-2.80; 5.18]	1.08 [-2.60; 4.76]	Gabapentina 3.600mg/dia	.	.
0.92 [-0.33; 2.18]	1.01 [-1.23; 3.26]	0.90 [-0.71; 2.51]	-0.18 [-3.79; 3.44]	Pregabalina 300mg/dia	-0.61 [-3.95; 2.73]
1.65 [-1.17; 4.48]	1.74 [-1.64; 5.13]	1.63 [-1.25; 4.52]	0.55 [-3.86; 4.97]	0.73 [-2.12; 3.59]	Pregabalina 75mg/dia

FIGURA 15: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes no teste de inconsistência ($p > 0,05$) (**Quadro 10**).



QUADRO 9: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº. Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 3.600mg/dia versus Placebo	1	-1,10	-1,10	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-1,19	NA	-1,19	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-0,18	NA	-0,18	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	-1,08	NA	-1,08	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	0	0,55	NA	0,55	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150mg/dia versus Placebo	2	0,09	-0,18	1,12	-1,31	-6,49	3,88	0,62
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	7	-0,92	-0,75	-3,95	3,20	-2,35	8,75	0,26
Pregabalina 600mg/dia versus Placebo	5	-0,02	-0,03	0,09	-0,12	-5,20	4,96	0,96
Pregabalina 75mg/dia versus Placebo	1	-1,65	-0,25	-5,16	4,91	-1,34	11,15	0,12
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	1	1,01	-0,15	1,94	-2,09	-6,61	2,43	0,36
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	2	0,11	0,83	-3,20	4,04	-1,59	9,66	0,16
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	0	1,74	NA	1,74	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	3	-0,90	-1,40	0,15	-1,55	-5,00	1,89	0,38
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	1	0,73	-0,61	4,34	-4,95	-11,37	1,47	0,13
Pregabalina 600mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	1	1,63	4,39	-6,32	10,71	4,11	17,30	0,00

Legenda: NA: Não se aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Na meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos, foram incluídos todos os 11 ECR [40–50], com seis intervenções, gerando um total de dez comparações possíveis: pregabalina 75mg/dia *versus* placebo, pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 300 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia, pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 75 mg/dia, pregabalina 75 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* placebo, pregabalina 600 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia, pregabalina 600 mg/dia *versus* 75 mg/dia e gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia *versus* placebo (Figura 16).

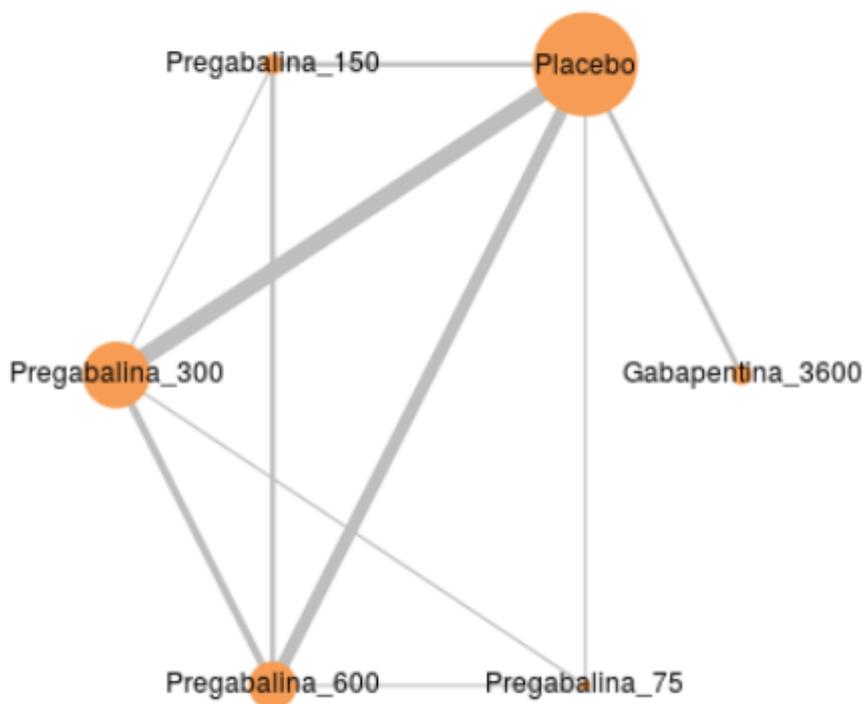


FIGURA 16: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

Legenda: Gabapentina_3600: Gabapentina de 3.600 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

As meta-análises diretas, revelaram que apenas a pregabalina 600 mg/dia apresentou maior descontinuidade por eventos adversos do que o placebo, enquanto as demais intervenções não foram estatisticamente diferentes do placebo para esse desfecho. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre as mesmas para o desfecho de redução da dor (Figura 17).

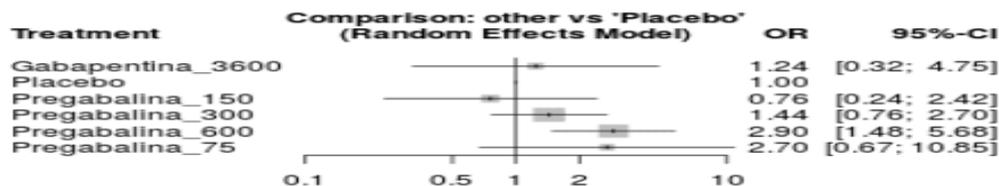


FIGURA 17: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

LEGENDA: *COMPARISON:* COMPARAÇÃO, *GABAPENTINA_3600:* GABAPENTINA 3.600 MG, *OTHER:* OUTROS, *PREGABALINA_150:* PREGABALINA 150 MG, *PREGABALINA_300:* PREGABALINA 300 MG, *PREGABALINA_75:* PREGABALINA 75 MG, *PREGABALINA_600:* PREGABALINA 600 MG, *RANDOM EFFECTS MODEL:* MODELO DE EFEITOS RANDÔMICOS, *TREATMENT:* TRATAMENTO, 95%-IC: INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.

No modelo frequentista, as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança passaram pela linha de não efeito (**Figura 18**).

Pregabalina 150mg/dia	0.99 [0.25; 3.93]	.	0.43 [0.09; 2.06]	.	0.27 [0.08; 0.92]
0.76 [0.24; 2.42]	Placebo	0.81 [0.21; 3.09]	0.59 [0.30; 1.13]	0.32 [0.05; 1.92]	0.34 [0.17; 0.70]
0.61 [0.10; 3.60]	0.81 [0.21; 3.09]	Gabapentina 3.600mg/dia	.	.	.
0.53 [0.16; 1.72]	0.70 [0.37; 1.31]	0.86 [0.20; 3.81]	Pregabalina 300mg/dia	0.38 [0.06; 2.32]	0.39 [0.16; 0.93]
0.28 [0.05; 1.56]	0.37 [0.09; 1.49]	0.46 [0.07; 3.17]	0.53 [0.13; 2.17]	Pregabalina 75mg/dia	0.72 [0.16; 3.31]
0.26 [0.08; 0.81]	0.35 [0.18; 0.68]	0.43 [0.10; 1.92]	0.50 [0.24; 1.04]	0.93 [0.24; 3.67]	Pregabalina 600mg/dia

FIGURA 18: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes no teste de inconsistência ($p > 0,05$) (**Quadro 11**).

QUADRO 10: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparações	Nº. Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 3.600mg/dia versus Placebo	2	0,22	0,22	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	0,49	NA	0,49	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-0,15	NA	-0,15	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	-0,85	NA	-0,85	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	0	-0,78	NA	-0,78	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150mg/dia versus Placebo	2	-0,28	-0,01	-0,94	0,93	-1,63	3,49	0,48
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	7	0,36	0,53	-1,49	2,02	-0,25	4,29	0,08
Pregabalina 600mg/dia versus Placebo	5	1,06	1,07	1,01	0,06	-1,97	2,10	0,95
Pregabalina 75mg/dia versus Placebo	1	0,99	1,14	0,77	0,37	-2,47	3,21	0,80
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	1	-0,64	-0,85	-0,36	-0,49	-2,88	1,90	0,69
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	2	-1,34	-1,30	-1,67	0,38	-3,11	3,86	0,83
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	0	-1,27	NA	-1,27	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	3	-0,70	-0,95	-0,12	-0,83	-2,44	0,78	0,31
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	1	-0,63	-0,96	-0,12	-0,84	-3,72	2,05	0,57
Pregabalina 600mg/dia versus Pregabalina 75mg/dia	1	0,07	0,33	-0,99	1,32	-2,13	4,77	0,45

Legenda: NA: Não se Aplica.

NEURALGIA PÓS HERPÉTICA

Como não foram encontrados estudos de comparação *head-to-head* entre a pregabalina e a gabapentina para pacientes com neuralgia pós herpética, foi conduzida a meta-análise em rede frequentista dos sete ECR (Dworkin et al., 2003^[33]; Liu et al., 2017^[35]; Sabatowski et al., 2004^[37]; Stacey et al., 2008^[38]; van Seventer et al., 2006^[39]; Rice et al., 2001^[34]; Rowbotham et al., 1998^[36]) que avaliaram uma dessas intervenções em comparação com o placebo, para os desfechos de redução da dor pela escala NRS e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Redução da dor pela escala NRS

Na meta-análise em rede para o desfecho da redução da dor, foram incluídos seis dos sete ECR, uma vez que Stacey et al., 2008^[38] não apresentou esse desfecho. Esses seis ECR ^[33–34-35-36–37–39] apresentavam cinco intervenções, gerando um total de dez comparações possíveis (gabapentina 1.800 mg/dia *versus* gabapentina 2.400 mg/dia, gabapentina 1.800 mg/dia *versus* placebo; gabapentina 1.800 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia; gabapentina 1.800 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* placebo; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia; pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo; pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo; pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia) (Figura 19).

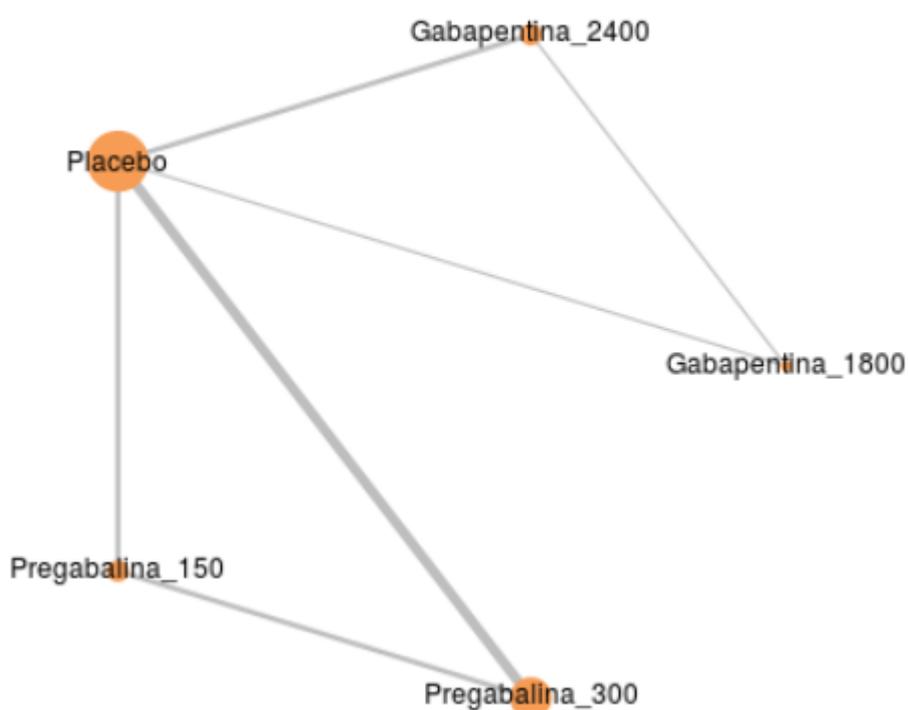


FIGURA 19: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

Legenda: Gabapentina_2400: Gabapentina de 2.400 mg, Gabapentina_1800: Gabapentina de 1.800 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg.

As meta-análises diretas, revelaram resultados estatisticamente significantes favorecendo apenas a gabapentina de 2.400 mg/dia em comparação com placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre as mesmas para o desfecho de redução da dor (Figura 20).

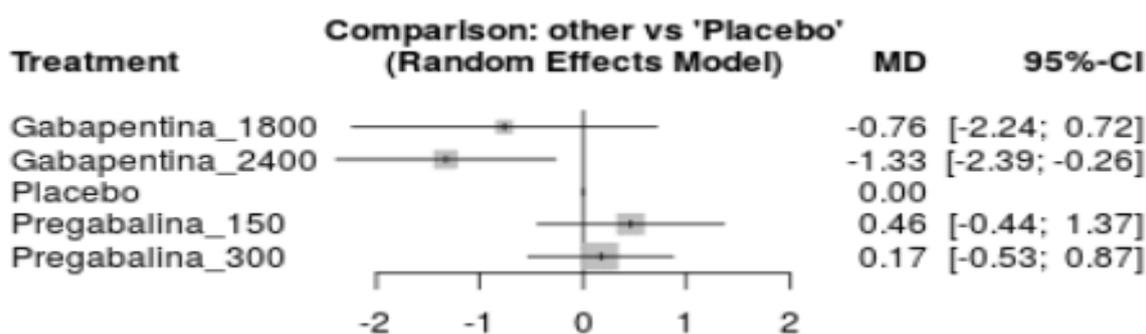


FIGURA 20: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

LEGENDA: COMPARISON: COMPARAÇÃO, GABAPENTINA_1800: GABAPENTINA DE 1.800, GABAPENTINA_2400: GABAPENTINA DE 2.400, MD: MEAN DIFFERENCE: DIFERENÇA MÉDIA, OTHER: OUTROS, PREGABALINA_150: PREGABALINA 150 MG, PREGABALINA_300: PREGABALINA 300 MG, RANDOM EFFECTS MODEL: MODELO DE EFEITOS RANDÔMICOS, TREATMENT: TRATAMENTO, 95%-IC: INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.

Na comparação indireta frequentista, as diferenças entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança passaram pela linha de não efeito (**Figura 21**).

Gabapentina 2.400mg/dia	-0.40 [-1.99; 1.19]	-1.33 [-2.39; -0.26]	.	.
-0.57 [-2.05; 0.92]	Gabapentina 1.800mg/dia	-0.60 [-2.19; 0.99]	.	.
-1.33 [-2.39; -0.26]	-0.76 [-2.24; 0.72]	Placebo	-0.17 [-0.87; 0.53]	-1.03 [-2.00; -0.07]
-1.50 [-2.77; -0.22]	-0.93 [-2.57; 0.70]	-0.17 [-0.87; 0.53]	Pregabalina 300mg/dia	0.28 [-0.68; 1.25]
-1.79 [-3.18; -0.39]	-1.22 [-2.96; 0.51]	-0.46 [-1.37; 0.44]	-0.29 [-1.19; 0.62]	Pregabalina 150mg/dia

FIGURA 21: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DA REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes no teste de inconsistência ($p > 0,05$) (**Quadro 12**).



QUADRO 11: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparações	N° Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 1.800mg/dia versus Gabapentina 2.400mg/dia	1	0,57	0,40	1,62	-1,22	-5,54	3,11	0,58
Gabapentina 1.800mg/dia versus Placebo	1	-0,76	-0,60	-1,83	1,23	-3,14	5,60	0,58
Gabapentina 1.800mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-1,22	NA	-1,22	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.800mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-0,93	NA	-0,93	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Placebo	2	-1,33	-1,33	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-1,79	NA	-1,79	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-1,50	NA	-1,50	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150mg/dia versus Placebo	2	0,46	1,03	-3,88	4,91	2,10	7,73	0,00
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	4	0,17	0,17	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	2	0,29	-0,28	4,63	-4,91	-7,73	-2,10	0,00

Legenda: NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Na meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos, foram incluídos todos os sete ECR ^[33-34-35-36-37-38-39], com cinco intervenções, gerando um total de dez comparações possíveis (gabapentina 1.800 mg/dia *versus* gabapentina 2.400 mg/dia, gabapentina 1.800 mg/dia *versus* placebo; gabapentina 1.800 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia; gabapentina 1.800 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* placebo; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* pregabalina 150 mg/dia; gabapentina 2.400 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia; pregabalina 150 mg/dia *versus* placebo; pregabalina 300 mg/dia *versus* placebo; pregabalina 150 mg/dia *versus* pregabalina 300 mg/dia) (**Figura 22**).

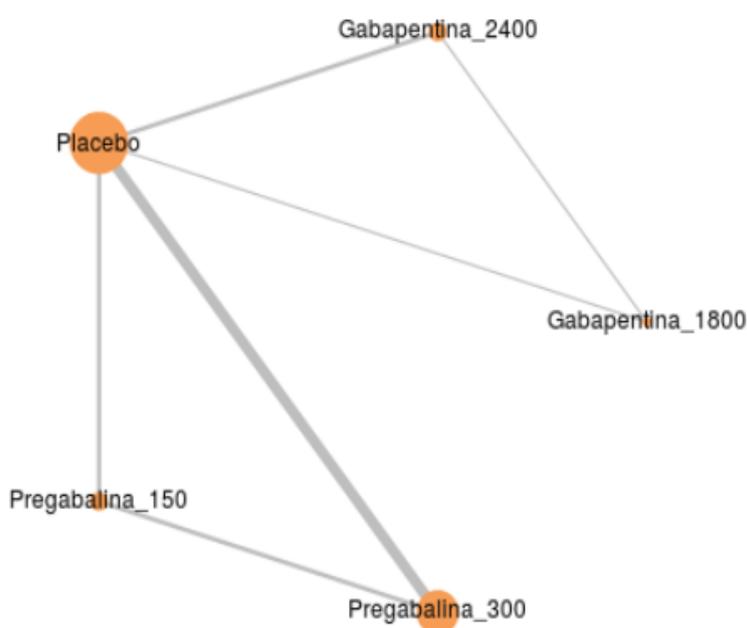


FIGURA 22: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

Legenda: Gabapentina_2400: Gabapentina de 2.400 mg, Gabapentina_1800: Gabapentina de 1.800 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg.

O resultado das meta-análises diretas favoreceu o placebo em comparação à pregabalina 150 mg/dia, à pregabalina 300 mg/dia e à gabapentina 2.400 mg/dia, com significância estatística. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança das diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significante entre elas para o desfecho de redução da dor (**Figura 23**).

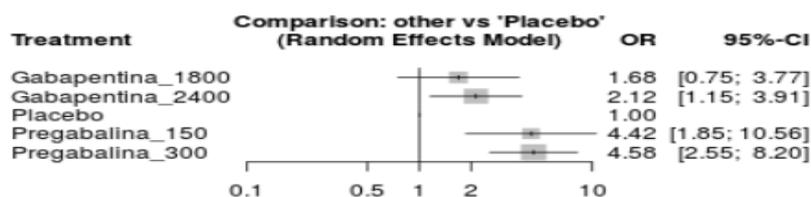


FIGURA 23: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

LEGENDA: *COMPARISON:* COMPARAÇÃO, *GABAPENTINA_1800:* GABAPENTINA DE 1.800, *GABAPENTINA_2400:* GABAPENTINA DE 2.400, *OTHER:* OUTROS, *PREGABALINA_150:* PREGABALINA 150 MG, *PREGABALINA_300:* PREGABALINA 300 MG, *RANDOM EFFECTS MODEL:* MODELO DE EFEITOS RANDÔMICOS, *TREATMENT:* TRATAMENTO, *95%-CI:* INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.

No modelo frequentista, as diferenças das comparações indiretas entre as cinco intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança passaram pela linha de não efeito (**Figura 24**).

Placebo	0.45 [0.18; 1.15]	0.47 [0.26; 0.87]	0.30 [0.10; 0.90]	0.22 [0.12; 0.39]
0.60 [0.27; 1.34]	Gabapentina 1.800mg/dia	0.70 [0.34; 1.46]	.	.
0.47 [0.26; 0.87]	0.79 [0.39; 1.60]	Gabapentina 2.400mg/dia	.	.
0.23 [0.09; 0.54]	0.38 [0.12; 1.25]	0.48 [0.17; 1.39]	Pregabalina 150mg/dia	1.08 [0.48; 2.46]
0.22 [0.12; 0.39]	0.37 [0.14; 0.99]	0.46 [0.20; 1.08]	0.97 [0.44; 2.10]	Pregabalina 300mg/dia

FIGURA 24: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que no modelo frequentista os valores de p não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (**Quadro 13**).

QUADRO 12: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparações	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 1.800mg/dia versus Gabapentina 2.400mg/dia	1	-0.23	-0.35	1.26	-1.61	-4.32	1.09	0.24
Gabapentina 1.800mg/dia versus Placebo	1	0.52	0.80	-0.30	1.10	-0.75	2.95	0.24
Gabapentina 1.800mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-0.97	NA	-0.97	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.800mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-1.00	NA	-1.00	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Placebo	2	0.75	0.75	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	-0.77	NA	-0.77	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus Placebo	2	1.49	1.21	1.93	-0.72	-2.52	1.07	0.43
Pregabalina 300mg/dia versus Placebo	5	1.52	1.52	1.26	0.26	-11.49	12.01	0.97
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	2	-0.03	0.08	-1.06	1.14	-1.45	3.74	0.39

Legenda: NA: Não se aplica.

6.8 Avaliação da qualidade

6.8.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os 28 ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 1.0), sendo a maioria classificados como de alto risco ou risco incerto. As avaliações se encontram estratificadas por tipo de população (Figuras 25, 26, 27 e 28).

DOR NEUROPÁTICA PÓS LESÃO

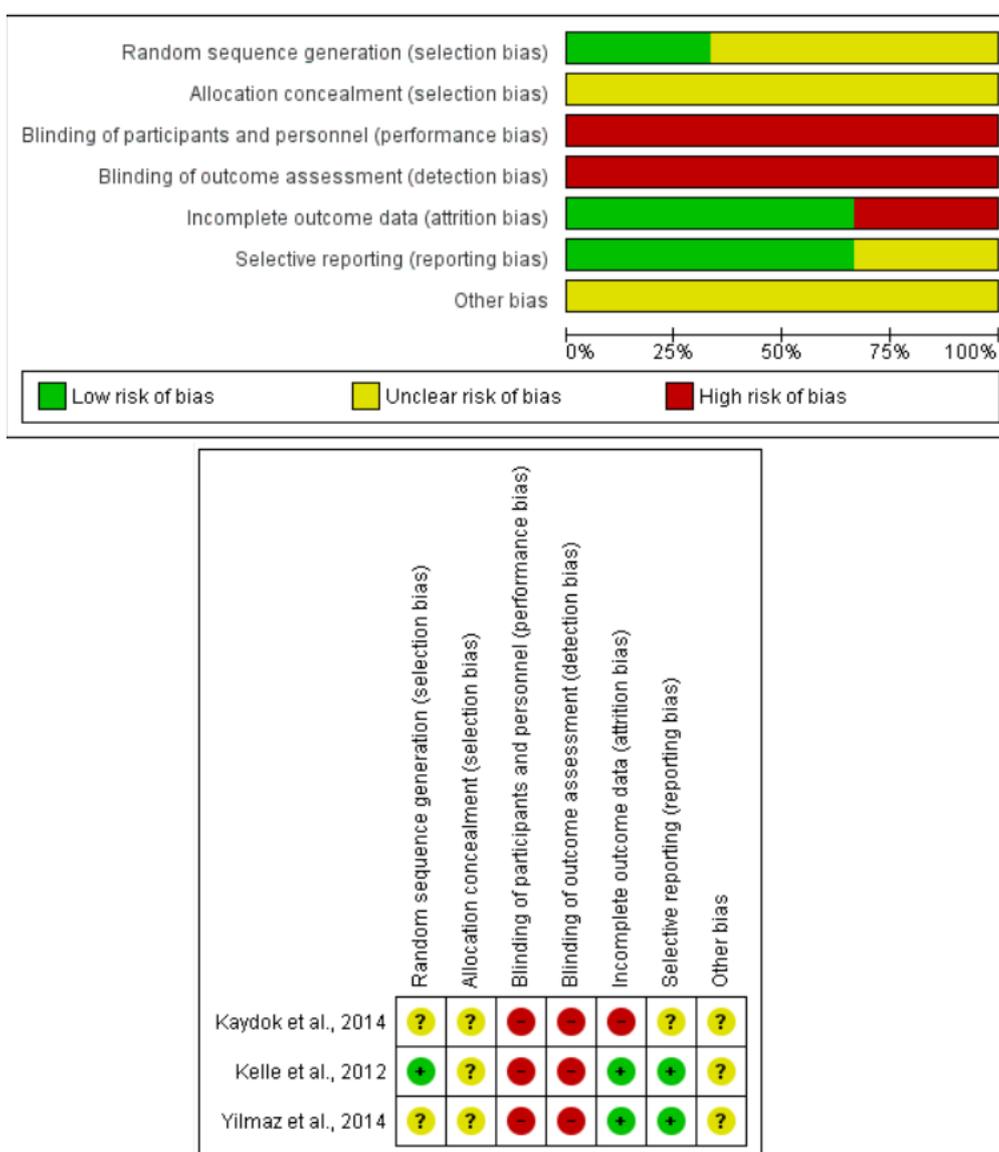
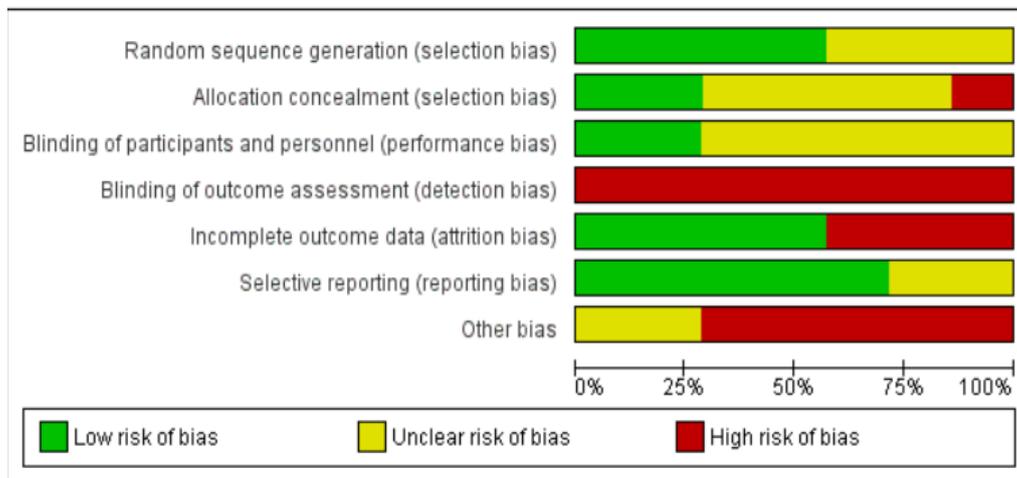


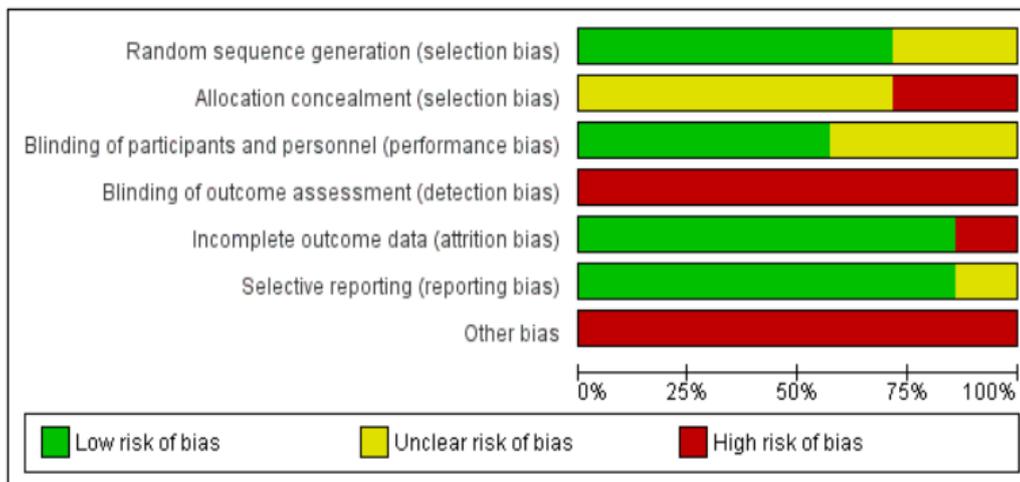
FIGURA 25: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DEVIDO A LESÃO.

FIBROMIALGIA



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arnold 2007	?	?	?	-	+	+	-
Arnold 2008	+	+	+	-	+	+	?
Crofford 2005	+	+	?	-	+	?	?
Crofford 2008	+	?	?	-	+	+	-
Mease 2008	?	?	?	-	-	?	-
Ohta 2012	+	-	+	-	-	+	-
Pauer 2011	?	?	?	-	-	+	-

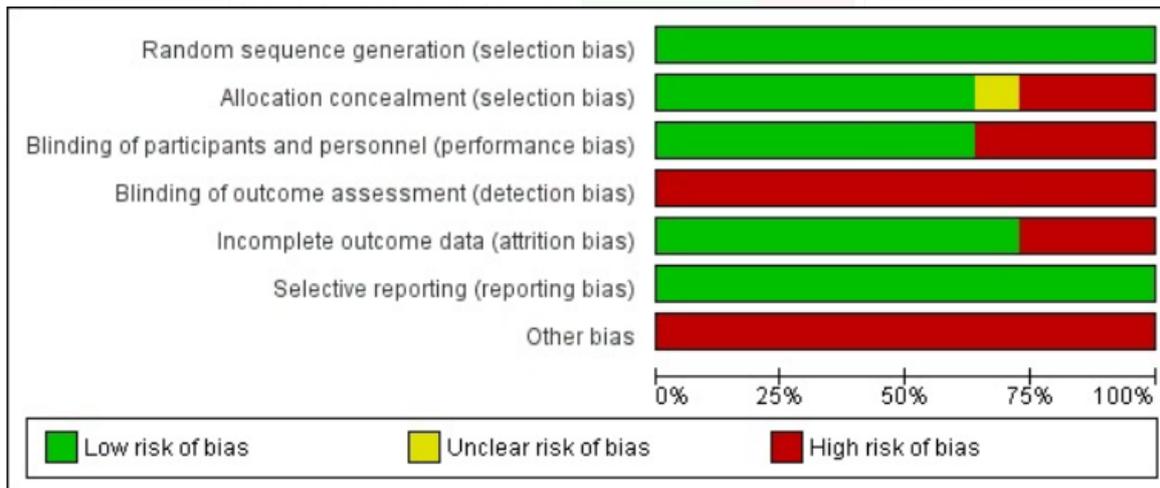
FIGURA 26: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

NEURALGIA PÓS HERPÉTICA


	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dworkin 2003	+	?	+	-	+	+	-
Liu 2017	+	?	?	-	-	+	-
Rice 2001	+	-	+	-	+	+	-
Rowbotham 1998	+	?	+	-	+	+	-
Sabatowski 2004	+	-	+	-	+	+	-
Stacey 2008	?	?	?	-	+	?	-
van Seventer 2006	?	?	?	-	+	+	-

FIGURA 27: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arezzo 2008	+	+	+	-	+	+	-
Backonja 1998	+	?	+	-	+	+	-
Jiang 2011	+	-	-	-	+	+	-
Lesser 2004	+	+	+	-	+	+	-
Mu 2018	+	+	+	-	+	+	-
Raskin 2015	+	-	-	-	+	+	-
Richter 2015	+	+	+	-	+	+	-
Rosenstock 2004	+	+	+	-	+	+	-
Satoh 2010	+	-	-	-	+	+	-
Simpson 2001	+	+	+	-	+	+	-
Tolle 2008	+	+	-	-	+	+	-

FIGURA 28: AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ECR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

6.8.2 Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises diretas para pregabalina versus gabapentina conduzidas para a dor neuropática pós-lesão foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e apresentou qualidade global muito baixa ^[67]. Os desfechos avaliados nas meta-análises estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (Tabela 1). Ressaltamos que apenas para essa condição houve evidência direta.

TABELA 1: SUMARIZAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA AS COMPARAÇÕES DIRETAS (SUMMARY OF FINDINGS [SOF] DO SOFTWARE GRADE PRO).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	pregabalina	gabapentina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Redução da dor pela escala VAS												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	44	44	-	MD 1.04 menor (2.36 menor para 0.28 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Frequência de efeitos adversos												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^d	não grave	muito grave ^e	nenhum	23/40 (57.5%)	20/39 (51.3%)	OR 1.19 (0.20 para 6.99)	43 mais por 1.000 (de 339 menos para 368 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Descontinuação do tratamento devido a EA												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	5/25 (20.0%)	2/24 (8.3%)	não estimável	-	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

a. Todos os estudos incluídos para esse desfecho apresentam alto risco de viés, reduzindo a confiança na estimativa de efeito. b. Elevada heterogeneidade estatística ($I^2=78%$) e pouca sobreposição do IC95% do estudo de Yilmaz et al. com os demais. c. Ausência de sobreposição dos IC95% dos estudos Kaydok et al e Yilmaz et al, evidenciando uma imprecisão que pode comprometer a confiança nos resultados. Amostra incluída na meta-análise está abaixo do *Optimal Information Size* para essa comparação, sendo insuficiente para detectar diferença entre as intervenções. d. Elevada heterogeneidade estatística ($I^2=58%$), pouca sobreposição dos IC95% e direção do efeito em sentidos opostos. e. Tamanho amostral reduzido, com risco basal baixo no estudo Kelle et al. Imprecisão evidenciada pelos amplos IC95% dos estudos individuais e da estimativa de efeito global. Amostra incluída na meta-análise está abaixo do *Optimal Information Size* para essa comparação, sendo insuficiente para detectar diferença entre as intervenções.

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada através do método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*). A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos para os pacientes com fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós herpética foram consideradas muito baixa (Quadro 14, 15, 16, 17, 18 e 19), a avaliação individual de cada um dos itens do CiNeMa utilizados para a avaliação da confiança da evidência (viés do estudo, viés do relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência) estão apresentados no material suplementar 3.



QUADRO 13: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Placebo	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 150mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 300mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 450mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 600mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 450mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 450mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 450mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus pregabalina 150	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus pregabalina 450mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 2400mg/dia versus pregabalina 60mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
--	---	------------------------	----------	---------------------	---------------------	------------------------	---------------------	-------------

QUADRO 14: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTO ADVERSO EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Placebo	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus Pregabalina 150mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus Pregabalina 300mg/dia	5	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus Pregabalina 450mg/dia	6	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus Pregabalina 600mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 30mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 45mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 45mg/dia	5	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 300mg/dia versus Pregabalina 60mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 450mg/dia versus Pregabalina 600	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Pregabalina 150mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Pregabalina 450mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Gabapentina 1200 a 2400mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 150mg/dia versus Pregabalina 600mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

QUADRO 15: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
gabapentina 3600mg/dia versus placebo	1	Alguma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 150mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 300mg/dia	7	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 600mg/dia	5	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 75mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 600mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	0	Alguma	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

		preocupação		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

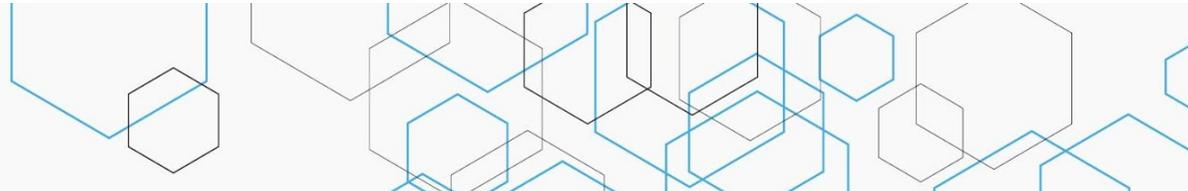
QUADRO 16: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
gabapentina 3600mg/dia versus placebo	2	Alguma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 150mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 300mg/dia	7	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 600mg/dia	5	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 75mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150:pregabalina 600	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 300mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 600mg/dia versus pregabalina 7mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Alguma	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

		preocupação		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 600mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 3600mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 75mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

QUADRO 17: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
gabapentina 1.800mg/dia versus gabapentina 2.400mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 1.800mg/dia versus placebo	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 2.400mg/dia versus placebo	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Preocupação importante	Muito baixa
placebo versus pregabalina 150mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
placebo versus pregabalina 300mg/dia	4	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
pregabalina 150mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
gabapentina 1.800mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
gabapentina 1.800mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
gabapentina 2.400mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Preocupação importante	Muito baixa
gabapentina 2.400mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Preocupação importante	Muito baixa



QUADRO 18: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
gabapentina 1.800 mg/dia versus gabapentina_2.400mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 1.800 mg/dia versus placebo	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 2.400 mg/dia versus placebo	2	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 150mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
placebo versus pregabalina 300mg/dia	5	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
pregabalin 150mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	2	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 1.800mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 1.800mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 2.400mg/dia versus pregabalina 150mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
gabapentina 2.400mg/dia versus pregabalina 300mg/dia	0	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Limitações da meta-análise

A meta-análise conduzida apresenta como limitação o fato dos estudos incluídos apresentarem risco de viés incerto ou alto quando avaliados pela ferramenta RoB 1.0 da Cochrane. Além do risco de viés, fatores como imprecisão e incoerência associados à evidência disponível para cada comparação contribuíram para que houvesse certeza baixa ou muito baixa para a maioria delas, tanto para o desfecho de redução da dor, quanto para descontinuação por eventos adversos. Ademais, grande parte dos resultados das comparações entre tratamentos ativos foram provenientes das análises indiretas, dada a ausência de estudos *head-to-head*.

7. Avaliação Econômica

Conforme destacado anteriormente, tanto as meta-análises diretas, quanto as indiretas, demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a eficácia e segurança da pregabalina em relação à gabapentina para o tratamento de pacientes com dor neuropática devido a lesão, fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós herpética. Dessa forma, foi conduzida uma análise de custo-minimização (ACM). A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde na perspectiva do SUS, e os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos de acordo com a versão brasileira do checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)* (Quadro 19).

QUADRO 19: CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.

Antecedentes objetivos	e	A dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial, caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo. Por outro lado, a fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida. As meta-análises diretas, quanto as indiretas, demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a eficácia e segurança da pregabalina em relação à gabapentina para o tratamento de pacientes com dor neuropática devido a lesão, fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós herpética. Desse modo, a presente análise teve o objetivo de estimar a diferença de custo de tratamento entre o tratamento com a pregabalina e a gabapentina.
População-alvo		Pacientes com dor neuropática devido a lesão, fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós herpética.
Tipo de avaliação econômica		Custo-minimização.
Perspectiva de análise		Sistema Único de Saúde.
Comparadores		Pregabalina 150 mg cápsula dura e gabapentina 400 mg cápsula
Horizonte temporal		12 meses (1 ano).
Taxa de desconto		Não aplicada.

Estimativa de recursos e custos	Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição da pregabalina 150 mg foi obtido na base SIASG, exclusivamente para compras realizadas pelo Departamento de Logística (DLog) do Ministério da Saúde, via BPS, no período entre 27/04/2019 a 27/04/2020. Para a gabapentina 400 mg não houve registro de compra pelo DLog e, por isso, foi utilizada o menor preço registrado de compras do medicamento na base SIASG para o mesmo período.
Custos e desfechos incrementais	O custo incremental foi de R\$ 586,66.
Caracterização da incerteza	A fim de avaliar as incertezas imputadas ao modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada.

Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição da pregabalina 150 mg foi obtido na base SIASG, exclusivamente para compras realizadas pelo Departamento de Logística (DLog) do Ministério da Saúde, via BPS, no período entre 27/04/2019 a 27/04/2020. Para a gabapentina 400 mg não houve registro de compra pelo DLog e, por isso, foi utilizada o menor preço registrado de compras do medicamento para o mesmo período. Para estimar os custos dos tratamentos medicamentosos foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA para tratamento da dor neuropática e fibromialgia, e a dose assumida foi a dose média relatada nos ensaios clínicos para os dois medicamentos. Ademais, foram consideradas apenas as apresentações que se adequam exatamente às posologias usuais relatadas pelas bulas, ou seja, não foram consideradas apresentações que necessitam do uso de mais de um comprimido ou a partição dele (Quadro 20).

QUADRO 20: CUSTO DO TRATAMENTO COM 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 150 mg cápsula dura	150 mg 2 x ao dia (300 mg/dia)	R\$ 1,6548	R\$ 99,29	R\$ 1.191,46	R\$ 586,66
Gabapentina 400 mg cápsula	800 mg 3 x ao dia (2.400 mg/dia)	R\$ 0,2800	R\$ 50,40	R\$ 604,80	

Assim, para uma mesma eficácia, a pregabalina 150 mg (cápsula dura) apresenta um custo incremental anual por paciente de R\$ 586,66 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, gabapentina 400 mg (cápsula).

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar as incertezas inerentes aos custos considerados na avaliação econômica de custo-minimização. Para tanto, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual foram variadas as posologias dos medicamentos e consequentemente o custo anual dos tratamentos. As posologias mínimas e máximas dos medicamentos e seus respectivos custos incrementais são apresentados na Quadro 21.

QUADRO 21: POSOLOGIAS MÍNIMA E MÁXIMA DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.

Apresentações	Posologias mínima	Posologias máxima	Custo anual/ posologias mínimas	Custo incremental/ posologias mínimas	Custo anual/ posologias máximas	Custo incremental/ posologias máximas
Pregabalina 150 mg cápsula dura	150 mg 1 x ao dia (1 cápsula/dia)	600 mg 1 x ao dia (4 cápsulas/dia)	R\$ 595,73	R\$ 293,33	R\$ 2.382,91	R\$ 1.475,71
Gabapentina 400 mg cápsula	400 mg 3 x ao dia (3 cápsulas/dia)	1.200 mg 3 x ao dia (9 cápsulas/dia)	R\$ 302,40		R\$ 907,20	

Limitações

Destaca-se que a principal limitação na avaliação econômica apresentada decorre das incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que essas evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Ademais, existem ainda incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real.

8. Análise de Impacto Orçamentário

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde referente à incorporação da pregabalina para o tratamento de pacientes com dor neuropática, foi realizada a Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição da pregabalina 150 mg foi obtido na base SIASG, exclusivamente para compras realizadas pelo Departamento de Logística (DLog) do Ministério da Saúde, via BPS, no período entre 27/04/2019 a 27/04/2020. Para a gabapentina 400 mg não houve registro de compra pelo DLog e, por isso, foi utilizado o menor preço registrado de compras do medicamento para o mesmo período. Assim como na ACM, 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 e fibromialgia. Para o cálculo do custo anual do tratamento, foram utilizadas as posologias mínima e máxima usualmente relatadas nos ECR, a saber: 150 e 600 mg/dia para a pregabalina; 1.200 e 3.600 mg/dia para a gabapentina (Quadro 22).

QUADRO 22: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.

Apresentações	Quantidade de comprimidos na posologia mínima dos estudos incluídos	Quantidade de comprimidos na posologia máxima dos estudos incluídos	Preço unitário	Custo mensal por paciente na posologia mínima dos estudos incluídos	Custo anual por paciente na posologia mínima dos estudos incluídos	Custo mensal por paciente na posologia máxima dos estudos incluídos	Custo anual por paciente na posologia máxima dos estudos incluídos
Pregabalina 150 mg cápsula dura	1	4	R\$ 1,6548	R\$ 49,6440	R\$ 592,7280	R\$ 198,5760	R\$ 2.382,9120
Gabapentina 400 mg comprimido	3	9	R\$ 0,2800	R\$ 25,2000	R\$ 302,4000	R\$ 75,6000	R\$ 907,2000

Cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com dor neuropática com dados de demanda aferida

Com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, uma vez que os dados de prevalências da dor neuropática utilizados foram extraídos de estudos internacionais, elaboramos um cenário considerando a prevalência aferida da população no Brasil. Para tanto, extraímos do Datasus o número de cápsulas de gabapentina dispensadas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no ano de 2019, utilizando 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, os dados foram filtrados para os CID-10 específicos, a saber CID R52.1 – Dor crônica intratável e R52.2 – Outra dor crônica. A partir desses dados, foi estimado que em 2019 houve dispensação de gabapentina para 134.854 indivíduos. Esse valor foi usado no ano base e, para os anos subsequentes, foi adicionado o crescimento populacional de 0,77% ao ano, segundo estimativa do IBGE (Quadro 23).

QUADRO 23: ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO COM DOR NEUROPÁTICA ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM PREGABALINA, DE ACORDO COM DADOS DE DEMANDA AFERIDA.

	2021	2022	2023	2024	2025
Estimativa da população com dor neuropática	134.854	135.892	136.939	137.993	139.056

Foi considerado que atualmente todos esses pacientes estariam utilizando a gabapentina. Dessa forma, em cinco anos, o gasto total com esses pacientes no caso base estaria entre R\$ 207.063.568,02 e R\$ 621.190.704,07, a depender da posologia do medicamento (Quadro 24). Propusemos dois outros cenários para estimar o custo decorrente da incorporação da pregabalina, um com a prevalência aferida e doses mínimas (Quadro 26) e outro com prevalência aferida

e doses máximas (Quadro 27). O *Market share* está apresentado no Quadro 25. O custo total acumulado em cinco anos foi estimado entre R\$ 287.558.291,88 e R\$ 1.026.153.850,90.

QUADRO 24: ESTIMATIVA DE GASTOS DO CENÁRIO ATUAL – TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA EM USO DE GABAPENTINA.

Cenário atual - uso exclusivo de gabapentina						
Populações	População brasileira 2021	População brasileira 2022	População brasileira 2023	População brasileira 2024	População brasileira 2025	TOTAL ACUMULADO
População usando gabapentina (posologia mínima)	R\$ 40.779.849,60	R\$ 41.093.854,44	R\$ 41.410.277,12	R\$ 41.729.136,25	R\$ 42.050.450,60	R\$207.063.568,02
População usando gabapentina (posologia mínima)	R\$ 122.339.548,80	R\$ 123.281.563,33	R\$ 124.230.831,36	R\$ 125.187.408,76	R\$ 126.151.351,81	R\$621.190.704,07

QUADRO 25: MARKET SHARE DA PREGABALINA E GABAPENTINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.

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

QUADRO 26: CENÁRIO 3- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM A PREVALÊNCIA AFERIDA DE DOR NEUROPÁTICA E DOSES MÍNIMAS DE PREGABALINA E GABAPENTINA.

Cenário 3 – Incorporação da pregabalina com a prevalência aferida e dose mínima						
Populações	População brasileira 2021	População brasileira 2022	População brasileira 2023	População brasileira 2024	População brasileira 2025	TOTAL ACUMULADO
População usando pregabalina 150 mg/dia	R\$ 24.100.891,11	R\$ 28.334.212,64	R\$ 32.631.298,37	R\$ 36.992.879,29	R\$ 41.419.693,85	R\$ 163.478.975,26
População usando gabapentina 1.200 mg/dia	R\$ 28.545.894,72	R\$ 26.711.005,39	R\$ 24.846.166,27	R\$ 22.951.024,94	R\$ 21.025.225,30	R\$ 124.079.316,62
População total	R\$ 52.646.785,83	R\$ 55.045.218,02	R\$ 57.477.464,64	R\$ 59.943.904,23	R\$ 62.444.919,15	R\$ 287.558.291,88
DIFERENÇA EM RELAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL	R\$ 11.866.936,23	R\$ 13.951.363,58	R\$ 16.067.187,52	R\$ 18.214.767,98	R\$ 20.394.468,54	R\$ 80.494.723,86

QUADRO 27: CENÁRIO 4- CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM AS PREVALÊNCIAS AFERIDA DE DOR NEUROPÁTICA E DOSE USUAL DE PREGABALINA E GABAPENTINA.

Cenário 4 – Incorporação da pregabalina com as prevalências aferida e dose usual						
Populações	População brasileira 2021	População brasileira 2022	População brasileira 2023	População brasileira 2024	População brasileira 2025	TOTAL ACUMULADO
População usando pregabalina 600 mg/dia	R\$ 96.403.564,45	R\$ 113.336.850,55	R\$ 130.525.193,49	R\$ 147.971.517,16	R\$ 165.678.775,38	R\$ 653.915.901,03
População usando gabapentina 3.600 mg/dia	R\$ 85.637.684,16	R\$ 80.133.016,16	R\$ 74.538.498,82	R\$ 68.853.074,82	R\$ 63.075.675,91	R\$ 372.237.949,87
População total	R\$ 182.041.248,61	R\$ 193.469.866,71	R\$ 205.063.692,30	R\$ 216.824.591,98	R\$ 228.754.451,29	R\$ 1.026.153.850,90

DIFERENÇA EM RELAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL	R\$ 59.701.699,81	R\$ 70.188.303,39	R\$ 80.832.860,94	R\$ 91.637.183,22	R\$ 102.603.099,47	R\$ 404.963.146,83
---	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------

Dessa forma, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados, em cinco anos, de R\$ 80.494.723,86 a R\$ 404.963.146,83, a depender da posologia dos medicamentos.

Cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com fibromialgia com dados epidemiológicos

Para os cálculos do impacto financeiro decorrente da incorporação da pregabalina para pacientes com fibromialgia, foi considerado que atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para essa condição, uma vez que tanto a gabapentina quanto os antidepressivos não tem indicação em bula para fibromialgia. Ademais, como existem estudos e *guidelines* que orientam o tratamento medicamentoso apenas para pacientes que não apresentam resultado satisfatório com a prática de atividade física, considerou-se um *market share* mais baixo ^[15–24–25–29–69] (Quadro 28).

Para cálculo das populações elegíveis, foi considerada uma de prevalência de 2% de indivíduos com fibromialgia na população em geral ^[20–22]. Estas prevalências foram aplicadas aos números de população estimada pelo IBGE para os anos de 2021 a 2025. Ainda, considerando-se a provável superestimação decorrente do uso do método epidemiológico para estimativa da população elegível e as barreiras de acesso aos serviços de saúde, adotou-se uma taxa de acesso de 30% (Quadro 28). Foram consideradas as mesmas proporções de *market share* do cenário anterior (Quadro 25)

As análises foram realizadas para um horizonte temporal de 5 anos.

QUADRO 28: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO AS ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS

População elegível	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025
População brasileira com fibromialgia	2.907.140	3.015.280	3.046.132	3.075.461	3.103.589
População brasileira com fibromialgia – acesso de 30%	872.142	904.584	913.840	922.638	931.077

Como os estudos da pregabalina apresentaram diferentes posologias para o tratamento de pacientes com fibromialgia, considerou-se dois cenários, um no qual todos os pacientes utilizariam a pregabalina na posologia mínima (150 mg/dia) e outro, no qual todos usariam a posologia máxima (600 mg/dia) (Quadro 29 e 30).

QUADRO 29: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM A POSOLOGIA MÍNIMA (PREGABALINA 150MG/DIA) PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Cenário 1 – Incorporação da pregabalina com as posologias mínimas					
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 ACUMULADO

R\$ 51.955.936,29	R\$ 80.832.890,24	R\$ 108.879.978,89	R\$ 137.410.353,89	R\$ 166.400.514,51	R\$ 545.479.673,82
-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

QUADRO 30: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA COM POSOLOGIAS MÁXIMAS (PREGABALINA 600 MG/DIA) PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Cenário 1 – Incorporação da pregabalina com as posologias máximas					
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 ACUMULADO
R\$ 207.823.745,16	R\$ 323.331.560,96	R\$ 435.519.915,53	R\$ 549.641.415,57	R\$ 665.602.058,04	R\$ 2.181.918.695,27

Dessa forma, em cinco anos, o gasto total com esses pacientes estaria entre R\$ 545.479.673,82 e R\$ 2.181.918.695,27, a depender da posologia da pregabalina.

Cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com dor neuropática com dados epidemiológicos

Para cálculo das populações elegíveis foram considerados os dados de prevalência reportados no estudo Bouhassira et al., 2008 ^[6], que relata que 7% da população em geral apresenta dor neuropática. Estas prevalências foram aplicadas aos números de população estimada pelo IBGE para os anos de 2021 a 2025 (Quadro 32). Assumiu-se que atualmente todos os pacientes com dor neuropática são tratados com gabapentina, optando-se por um *market share* inicial de 30% para a pregabalina, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 50% no quinto ano ^[68] (Quadro 25). Não foi considerado um cenário de 100% de *Market share* para a pregabalina (cenário de substituição da gabapentina pela pregabalina), pois não há plausibilidade para tal (nenhuma diferença significativa em termos de eficácia e segurança).

QUADRO 31: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO AS ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS

População elegível	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025
População brasileira com dor neuropática	2.907.140	3.015.280	3.046.132	3.075.461	3.103.589

Assim, para os cálculos dos gastos com pacientes com dor neuropática, foi considerado que atualmente todos esses pacientes estão utilizando a gabapentina. Dessa forma, em cinco anos, o gasto total no caso base com esses pacientes tratados exclusivamente com gabapentina estaria entre R\$16.032.220.750,22 e R\$48.096.662.250,67, a depender da posologia dos medicamentos (Quadro 33).

QUADRO 32: CUSTOS ESTIMADOS DOS CENÁRIOS ATUAIS, NO QUAL TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA UTILIZAM A GABAPENTINA, COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Populações brasileira dor neuropática	Custo do ano 2021	Custo do ano 2022	Custo do ano 2023	Custo do ano 2024	Custo do ano 2025	Custo total acumulado
Posologia mínima (gabapentina 1.200mg/dia)	R\$3.076.916.700,82	R\$3.191.371.865,14	R\$3.224.026.447,49	R\$3.255.067.604,88	R\$3.284.838.131,90	R\$3.076.916.700,82
Posologia máxima	R\$9.230.750.102,45	R\$9.574.115.595,41	R\$9.672.079.342,46	R\$9.765.202.814,64	R\$9.854.514.395,71	R\$9.230.750.102,45

(gabapentina 3.600mg/dia)						
------------------------------	--	--	--	--	--	--

Foram estimados dois cenários alternativos de gasto com a incorporação da pregabalina, um com todos os pacientes utilizando as posologias mínima (Quadro 34) e outro com a máxima (Quadro 35), sendo que o valor total em cinco anos seria de R\$22.275.980.023,50 e R\$79.508.564.573,98, respectivamente.

QUADRO 33: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS (PREGABALINA 150 MG/DIA E GABAPENTINA 1.200 MG/DIA).

Incorporação da pregabalina com as posologias 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	Custo total acumulado
População brasileira dor neuropática usando pregabalina	R\$1.818.457.770,18	R\$2.200.450.901,01	R\$2.540.532.840,62	R\$2.885.617.431,73	R\$3.235.565.559,93	R\$12.680.624.503,47
População brasileira dor neuropática usando gabapentina	R\$2.153.841.690,57	R\$2.074.391.712,34	R\$1.934.415.868,49	R\$1.790.287.182,68	R\$1.642.419.065,95	R\$9.595.355.520,04
Total da população brasileira dor neuropática	R\$3.972.299.460,75	R\$4.274.842.613,35	R\$4.474.948.709,11	R\$4.675.904.614,41	R\$4.877.984.625,88	R\$22.275.980.023,50

QUADRO 34: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA PREGABALINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM POSOLOGIAS MÁXIMAS (PREGABALINA 600 MG/DIA E GABAPENTINA 3.600 MG/DIA).

Incorporação da pregabalina com as posologias máximas						
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	Custo total acumulado
População brasileira dor neuropática usando pregabalina	R\$7.273.831.080,73	R\$8.801.803.604,05	R\$10.162.131.362,48	R\$11.542.469.726,90	R\$12.942.262.239,70	R\$50.722.498.013,86
População brasileira dor neuropática usando gabapentina	R\$6.461.525.071,71	R\$6.223.175.137,02	R\$5.803.247.605,48	R\$5.370.861.548,05	R\$4.927.257.197,86	R\$28.786.066.560,12
Total da população brasileira dor neuropática	R\$13.735.356.152,44	R\$15.024.978.741,06	R\$15.965.378.967,96	R\$16.913.331.274,96	R\$17.869.519.437,56	R\$79.508.564.573,98

Dessa forma, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados, em cinco anos, de R\$6.243.759.273,28 a R\$31.411.902.323,31, a depender da posologia dos medicamentos.

Limitações:

Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário, uma vez que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência e de demanda aferida, das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão. Ademais, deve-se considerar que provavelmente há superestimação da população elegível de pacientes com fibromialgia, decorrente da adoção do método epidemiológico, além de barreiras de acesso aos serviços de saúde. Assim, adotou-se uma taxa de acesso arbitrária, de 30%, com intuito de mitigar esta superestimação. Ademais

para observar possíveis variações ocasionadas por essas incertezas, realizou-se a análise de sensibilidade, variando a prevalência da condição clínica e as posologias dos medicamentos.

9. 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 2.

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 uso de pregabalina para pacientes com dor neuropática e fibromialgia?	
POPULAÇÃO:	Pacientes com dor neuropática crônica e fibromialgia
INTERVENÇÃO:	Pregabalina
COMPARADOR:	1) Antiepiléptico disponível no SUS: Gabapentina
DESFECHOS PRINCIPAIS	Eficácia: parâmetros de redução da dor Segurança: Eventos adversos e descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos.
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

PROBLEMA
O problema é uma prioridade?
<ul style="list-style-type: none"> A dor neuropática crônica é uma doença prevalente, com 7-8% da população apresentando essa condição. Particularmente mais frequente em indivíduos com diabetes (16-26%) e 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 (custo 39,8% superior) e taxas de absenteísmo também mais elevadas (21,5%).
EFEITOS DESEJÁVEIS
Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que utilizaram a pregabalina (em qualquer dose) não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com gabapentina (em qualquer dose) para o desfecho de redução da dor medida pela escala NRS, independentemente da condição clínica avaliada.
EFEITOS INDESEJÁVEIS
Quão substanciais são os efeitos indesejados?
<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes que utilizaram a pregabalina (em qualquer dose) não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com gabapentina (em qualquer dose) para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos, independentemente da condição clínica avaliada.
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, tanto nas meta-análises diretas, quanto nas indiretas a saber:
Redução média da dor avaliada pela escala NRS;
Descontinuação do tratamento por eventos adversos.

BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS)

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

O balanço entre os efeitos desejáveis/indesejáveis não favorece nenhuma das intervenções, haja vista que não existe diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias nem para eficácia, nem para segurança.

NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

AVALIAÇÃO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:

Horizonte temporal de 5 anos, na perspectiva do sistema de saúde.

ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL USANDO DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Para cálculo da população elegível, foram considerados:

Dor neuropática (NPD, NPH e dor devido a lesão): prevalência de 7% (Bouhassira et al., 2008);

Fibromialgia: prevalência de 2% da população em geral (Toregran et al, 2003; Wolfe et al, 1995; Queiroz et al, 2013).

Os dados de prevalência foram aplicados à projeção populacional do IBGE para os anos de 2021 a 2025.

ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL USANDO DADOS DE DEMANDA AFERIDA:

Com o objetivo de reduzir as incertezas do modelo, elaboramos outro cenário, considerando a prevalência aferida da população no Brasil, utilizando os dados do Datasus sobre o número de usuários de gabapentina no ano de 2019 para os CID-10 de dor crônica.

PRESSUPOSTOS:

Dor neuropática (NPD, NPH e dor devido a lesão): Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento, sendo que para o cálculo do custo anual do tratamento, foram utilizadas as posologias mínima e máxima usualmente relatadas nos ECR, a saber: 150 e 600 mg/dia para a pregabalina; 1.200 e 3.600 mg/dia para a gabapentina. Foram feitos diferentes cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina com dados de demanda aferida e epidemiológicos para pacientes com dor neuropática e com dados epidemiológicos para pacientes com fibromialgia. Em ambos os cálculos para pacientes com dor neuropática, foi considerado como cenário base, o cenário atual, no qual todos esses pacientes com dor neuropática estariam utilizando a gabapentina. Nos cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com dor neuropática com dados de demanda aferida, foram propostos dois cenários alternativos, um com doses mínimas e outro com doses máximas de pregabalina e gabapentina.

Fibromialgia: Nos cálculos dos gastos da incorporação da pregabalina para os pacientes com fibromialgia com dados epidemiológicos, não foi considerado cenário base, pois foi considerado que atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para essa condição, uma vez que tanto a gabapentina quanto os antidepressivos não tem indicação em bula para fibromialgia. Nesse caso, também foram propostos dois cenários alternativos, um com doses mínimas e outro com doses máximas de pregabalina

RESULTADOS:

Dor neuropática (NPD, NPH e dor devido a lesão): Com aumentos de gastos estimados, em cinco anos, com a incorporação da pregabalina para dor neuropática de R\$ 80.494.723,86 a R\$ 404.963.146,83 com o cálculo pela demanda aferida e de R\$6.243.759.273,28 a R\$31.411.902.323,31, com o cálculo com os dados epidemiológicos

Fibromialgia: custo total acumulado em cinco anos estimado entre R\$ R\$ 545.479.673,82 e R\$ 2.181.918.695,27, a depender da posologia da pregabalina.

CUSTO-EFETIVIDADE

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

Diante das evidências disponíveis, assumiu-se o pressuposto de que a gabapentina e a pregabalina apresentam a mesma eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia. 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 pregabalina apresenta um custo incremental anual de R\$ 588,66 em relação ao antiepiléptico atualmente disponível no SUS, gabapentina. Na análise de sensibilidade, o custo incremental por paciente variou de R\$ 293,33 a R\$ 1.475,71.

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- A pregabalina está aprovada em bula para tratamento da dor neuropática e da fibromialgia;
- 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.

. Pacientes com fibromialgia terão acesso a uma medicamento on-label para a condição.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

Atualmente o SUS disponibiliza o antiepiléptico gabapentina para tratamento da dor neuropática. É provável que a incorporação de de um segundo antiepiléptico seja bem aceita, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes falhados ou intolerantes ao medicamento atualmente disponível. O custo, entretanto, pode ser um dificultador na aceitação por parte do pagador. Para a fibromialgia, não há nenhum medicamento fornecido pelo SUS atualmente para tratamento da condição.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementada?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, e por ser de administração oral 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.

10. Avaliação por outras agências de ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais 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 pregabalina para dor neuropática e fibromialgia.

O NICE recomenda o uso da pregabalina para o tratamento inicial para dor neuropática (exceto neuralgia do trigêmeo) ^[7].

O CADTH não recomenda o uso da pregabalina para o tratamento da dor neuropática diabética, uma vez que não há evidências de que ela ofereça vantagens em comparação com outros tratamentos em uso no Canadá ^[70].

O SMC recomenda o uso da pregabalina para o tratamento de adultos com dor neuropática periférica, sendo restrita aos pacientes que não obtiveram alívio adequado da dor ou não toleraram os tratamentos convencionais de primeira e segunda linha. Ademais, o tratamento deve ser interrompido se o paciente não demonstrar benefício suficiente dentro de 8 semanas, após atingir a dose terapêutica máxima tolerada ^[71].

O PBAC recomenda o uso da pregabalina para o tratamento de pacientes com dor neuropática refratária não controlada por outros medicamentos ^[72].

11. 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 dor neuropática e para fibromialgia.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*neuropathic pain*” e “*fibromyalgia*”, 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)* e *Current Development Status (Indication (Fibromyalgia) 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)* ^[73-75].

No quadro 36 estão listados os medicamentos potenciais para as indicações clínicas consideradas.

QUADRO 35: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DOR NEUROPÁTICA E PARA FIBROMIALGIA.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para as indicações consideradas
Galcanezumab	Antagonista do receptor de CGRP	Subcutânea	Fase 4^a Neuralgia do trigêmeo e neuralgia glossofaríngea na neuropatia por pequenas fibras	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
Mirogabalin	Modulador da subunidade $\alpha_2\delta$ -1 de canal de cálcio	Oral	Fase 3^b Dor neuropática central Fase 3^b Neuropatia pós-herpética Fase 3^{a,b} Neuropatia diabética Fase 3^b Fibromialgia	Anvisa, EMA, FDA Sem registro

TNX-102 (ciclobenzaprina)	Antagonista de receptor 5-HT 2a; antagonista de adrenoceptor α_2	Sublingual	Fase 3 ^{a, b} Fibromialgia	Anvisa, EMA, FDA Sem registro ^c
------------------------------	---	------------	--	---

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 11/02/2021.**
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*; CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). ^a Recrutando, ^b Concluído, ^c A nova formulação em baixíssima dose sublingual.

O galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 mAb. O medicamento está sendo testado em pacientes com neuralgia do trigêmeo ou neuralgia glossofaríngea no contexto da neuropatia por pequenas fibras em um estudo clínico de fase 4 aberto, de braço único (NCT04158752). Os objetivos primários do estudo relacionados a dor são avaliar se o uso do medicamento reduz a dor e se há diminuição do uso de analgesia de resgate dentre os participantes (n=20). O galcanezumab será administrado por via subcutânea, uma vez ao mês. A previsão de conclusão desse estudo é dezembro de 2021 ^[76]. O medicamento teve seu uso aprovado pela EMA (2019) e pelo FDA (2018), mas para o tratamento da enxaqueca.

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 3 ^[77]. O uso do mirogabalin foi aprovado no Japão (2019), Coreia do Sul (2020) e Taiwan (2020) para neuropatia periférica ^[78].

O TNX-102 é uma formulação sublingual em baixíssima dose da ciclobenzaprina, que está em desenvolvimento para fibromialgia, dentre outras indicações. Os estudos clínicos para fibromialgia propõem a administração do medicamento uma vez ao dia (2,8mg), na hora de dormir ^[79-81]. A ciclobenzaprina possui registro no Brasil para a fibromialgia, mas em formulações em doses convencionais, cuja dose usual é de 20 a 40 mg, em duas a quatro administrações ao dia (a cada 12 horas ou a cada 6 horas), por via oral ^[82].

12. Implementação

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

13. Considerações gerais

Após a realização da busca sistemática da literatura, 21 revisões sistemáticas e 28 ECR foram incluídos. Das 21 revisões sistemáticas incluídas, a maioria (dez) avaliava o tratamento em pacientes com neuralgia pós herpética, seis eram com pacientes com fibromialgia, três eram de pacientes com neuropatia periférica diabética e dois apresentavam resultados estratificados para pacientes com neuropatia periférica diabética e pós herpética. Com relação aos ECR, sete se tratavam de estudos com participantes com neuralgia pós herpética, onze avaliaram pacientes com neuropatia periférica diabética, sete avaliaram participantes com fibromialgia, e três ECR compararam diretamente a pregabalina versus a gabapentina em pacientes com dor neuropática devido a lesão. Todos os ECR incluídos por essas revisões foram recuperados pela nossa seleção e nenhuma das revisões apresentavam simultaneamente todos os ECR incluídos pela nossa seleção, para cada uma das condições clínicas. Por esse motivo, considerou-se mais adequado conduzir novas meta-análises dos ECR do que apresentar os resultados das revisões sistemáticas ou atualizar uma delas.

Para a dor neuropática devido a lesão, foram recuperados três ECR *head-to-head*, viabilizando a execução de meta-análises diretas. Os resultados das meta-análises não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre pregabalina e gabapentina para os desfechos de eficácia (redução média da dor pela escala VAS), nem de segurança (frequência de efeitos adversos). Para as neuropatias diabética e pós-herpética, e para a fibromialgia, foram conduzidas meta-análises indiretas, devido à inexistência de estudos que permitissem a comparação direta entre as intervenções. Nas meta-análises em rede, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções, independentemente da condição clínica e das doses de gabapentina e pregabalina utilizadas, nem para os desfechos de eficácia, nem para os de segurança. A maioria dos ECR incluídos apresentou alto risco de viés, impactando diretamente a qualidade da evidência das meta-análises diretas e indiretas, de forma que todas as evidências foram classificadas como qualidade muito baixa.

Com relação aos aspectos econômicos, diante das evidências disponíveis, foi considerada a equivalência terapêutica entre as intervenções avaliadas. Dessa forma, por meio de uma análise de custo-minimização, foi identificado um custo incremental anual por paciente de R\$ 588,66 no cenário de incorporação da pregabalina, em comparação à alternativa atualmente disponível no SUS (gabapentina), considerando as posologias usuais dos medicamentos. Na análise de sensibilidade, o custo incremental por paciente variou de R\$ 293,33 a R\$ 1.475,71.

A análise de impacto orçamentário revelou que o custo incremental decorrente da incorporação de pregabalina para dor neuropática (diabética, pós-herpética e devido a lesão), considerando o cenário de demanda aferida, pode variar de R\$ 80.494.723,86 a R\$ 404.963.146,83 em cinco anos, a depender da posologia dos medicamentos. Utilizando dados de prevalência da literatura internacional, estima-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação de pregabalina para tratar a dor neuropática pode variar de R\$6.243.759.273,28 a R\$31.411.902.323,31, a depender da posologia dos medicamentos. Para o cálculo do impacto orçamentário decorrente da incorporação de pregabalina para tratamento da fibromialgia, considerando não haver atualmente uma alternativa terapêutica disponível no SUS para essa

condição, foi estimado um custo incremental total acumulado em cinco anos entre R\$1.818.265.579,39 e R\$7.273.062.317,57, a depender da posologia da pregabalina. Ressalta-se, entretanto, que existem incertezas quanto à estimativa da população elegível, sobretudo daquela com fibromialgia, uma vez que não foram localizados dados de demanda aferida e aos dados de prevalência de ambas as condições. Ademais, a posologia utilizada nesses casos é variável, o que pode impactar os gastos com o medicamento.

Ressalta-se, ainda, que as agências NICE, SMC e PBAC recomendam o uso da pregabalina na dor neuropática, porém com restrições de populações distintas. O CADTH, agência canadense de ATS, não recomenda a pregabalina para dor neuropática, pois considera que o fármaco não oferece benefícios em relação às alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no país.

Dessa forma, à luz das evidências, parece haver equivalência terapêutica entre gabapentina e pregabalina para o tratamento das dores neuropáticas diabética, pós-herpética e devido a lesão, além da fibromialgia. Estima-se que, para um mesmo benefício, o tratamento com pregabalina custará mais que o dobro do tratamento com a gabapentina. Cabe ressaltar, entretanto, que não há atualmente no SUS nenhum medicamento com indicação em bula para tratamento da fibromialgia, sendo a pregabalina uma possível alternativa terapêutica.

14. Recomendação preliminar da Conitec

Em 06 de maio de 2021, na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros presentes do Plenário deliberaram, em unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da pregabalina para o tratamento da dor neuropática ou fibromialgia. A deliberação considerou o fato das evidências sugerirem equivalência terapêutica da pregabalina em relação à gabapentina, em termos de eficácia e segurança. Ademais, considerou-se também a qualidade muito baixa da evidência e o impacto incremental que sua incorporação geraria quando comparada à gabapentina.

15. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 42 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 19 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 31 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

15.1 Contribuições Técnico-Científicas

Dentre as 19 contribuições de cunho técnico-científico enviadas, 11 concordaram com a recomendação preliminar e 8 discordaram dela. Dentre as contribuições concordantes, quatro apresentaram comentários e indicavam que, na realidade, concordavam com a incorporação da pregabalina. Em três contribuições foram enviados anexos.

15.1.1 Perfil dos Participantes

Dezessete contribuições foram feitas por pessoa física. A maior parte dos participantes referiu ser profissional de saúde (88%), do sexo feminino (88%), branca (71%), com idade entre 25 e 39 anos (59%) e provenientes das regiões sul e sudeste do país (74%). Já as contribuições de pessoa física foram enviadas por Secretaria Estadual de Saúde e sociedade médica.

As características dos participantes podem ser vistas na Tabela 3.

TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA PELO FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO (CP Nº. 42/2021).

Características	N (%)
Tipo de Contribuição Pessoa Física (n=17)	
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (6)
Profissional de saúde	15 (88)
Interessado no tema	1 (6)
Sexo (n=17)	
Feminino	15 (88)
Masculino	2 (12)
Cor ou etnia (n=17)	
Amarelo	0 (0)
Branco	12 (71)
Indígena	0 (0)
Pardo	4 (24)
Preto	1 (6)
Faixa etária (n=17)	
menor 18	0 (0)
18 a 24	0 (0)
25 a 39	10 (59)
40 a 59	7 (41)
60 ou mais	0 (0)
Localidade (n=19)	
Norte	1 (5)
Nordeste	3 (16)
Sul	7 (37)
Sudeste	7 (37)
Centro-oeste	1 (5)
País estrangeiro	0 (0)

Características	N (%)
Classificação da Pessoa Jurídica (n=2)	
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	1 (50)
Secretaria Municipal de Saúde	0 (0)
Sociedade médica	1 (50)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)
Outra	0 (0)

15.1.2 Evidências clínicas, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Nenhuma das contribuições enviadas apresentou comentários ou enviou anexos referentes às evidências clínicas, à avaliação econômica e à análise de impacto orçamentário.

15.1.3 Contribuição além dos aspectos citados e comentários gerais

Dentre as contribuições discordantes, somente duas apresentaram comentários que sustentassem a opinião. Foram apresentados os seguintes argumentos:

“Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), através da Comissão de Fibromialgia, Dor e Outras Lesões de Partes Moles, entende que a disponibilização da pregabalina, duloxetina e tramadol pelo SUS, via Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, beneficiaria um grande contingente de pacientes e, portanto, recomenda esta medida.”

“A dor neuropática é um tipo complexo de dor (...) É sabido que a dor neuropática periférica é associada à Febre Chikungunya (FC) e tem sido descrita e relacionada a um cenário clínico mais agressivo da doença. Segundo descrito neste relatório técnico em consulta pública, o Scottish Medicine Consortium recomenda o uso da pregabalina para o tratamento de adultos com dor neuropática periférica, sendo restrita aos pacientes que não obtiveram alívio adequado da dor ou não toleraram os tratamentos convencionais de primeira e segunda linha. Corroborando com tal fato, estudos demonstram que os casos em que a dor decorrente da FB apresente características neuropáticas (dor em queimação e/ou latejante, fisgada ou sensação de choque, agulhadas, frio ou formigamento), pode-se fazer uso do anticonvulsivante pregabalina nas doses

recomendadas. , Em detrimento disso, sugerimos uma abordagem mais sistemática sobre dor neuropática periférica, além da descrição existente para neuropatia periférica diabética e neuralgia pós-herpética e avaliação de estudos com o medicamento vislumbrando a possibilidade de incluí-lo também no manejo clínico da dor atribuída à FC e/ou inclusão do CID 10 A92.0 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dor Crônica.”

As evidências, de qualidade muito baixa, sugerem que existe equivalência terapêutica entre pregabalina e gabapentina, o comparador disponível no SUS para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia.

Quanto ao questionamento sobre as condições clínicas que podem resultar em dor neuropática, as buscas na literatura e seleção não se restringiram somente a essas condições. Entretanto, os resultados localizados se referiram somente às condições apresentadas (neuropatia diabética, dor neuropática devido à lesão e neuralgia pós-herpética). Assim, não foram identificadas estudos que respondessem à pergunta clínica específica para a população de pacientes com *Chikungunya* com dor neuropática crônica.

15.2 Contribuições de experiência e opinião

Dentre as contribuições feitas por meio do formulário de experiência e opinião, 42% concordaram com a recomendação preliminar de não incorporação da pregabalina, enquanto 6% e 42% respectivamente, não concordaram e nem discordaram ou discordaram dela. Quatro contribuições anexaram documentos para análise.

15.2.1 Perfil dos participantes

Todas as contribuições feitas por meio do formulário de experiência e opinião (n=31) foram feitas por pessoa física. A maioria dos participantes se identificou como profissional de saúde (52%), do sexo feminino (74%), de cor/etnia branca (74%), com idade entre 25 e 39 anos (55%) e residentes na região sul do País (42%).

A caracterização dos participantes pode ser vista em maiores detalhes na Tabela 4.

TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA PELO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO (CP NO. 42/2021).

Características	N (%)
Tipo de Contribuição Pessoa Física (n=31)	
Paciente	5 (16%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	4 (13%)
Profissional de saúde	16 (52%)
Interessado no tema	6 (19%)
Sexo (n=31)	
Feminino	23 (74)
Masculino	8 (26)
Cor ou etnia (n=31)	
Amarelo	0 (0)
Branco	23 (74)
Indígena	0 (0)
Pardo	7 (23)
Preto	1 (3)
Faixa etária (n=31)	
menor 18	0 (0)
18 a 24	0 (0)
25 a 39	16 (55)
40 a 59	12 (41)
60 ou mais	1 (3)
Localidade (n=31)	
Norte	1 (3)
Nordeste	6 (19)
Sul	13 (42)
Sudeste	9 (29)
Centro-oeste	2 (6)
País estrangeiro	0 (0)



15.2.2 Experiência como Paciente

Dentre os cinco participantes dessa categoria, dois não concordaram e nem discordaram da recomendação preliminar, um discordou e dois concordaram. Todos os pacientes referiram ter experiência prévia com a pregabalina. Sessenta por cento utilizaram também outros medicamentos para alívio da dor crônica, de diferentes classes medicamentosas (relaxantes musculares, opioides, analgésicos simples, anticonvulsivantes) ou fisioterapia.

No que diz respeito aos comentários gerais, aqueles que não concordam e nem discordam ou discordam da recomendação preliminar apresentaram os seguintes argumentos:

“Esses medicamentos auxilia e muito quem tem dor crônica”

“Os resultados são positivos com o uso de pregabalina mas comprometem o orçamento mensal pelo alto custo”

“Medicamento muito importante para a regulação dos sintomas e dor”

Dentre os pontos positivos da pregabalina, todos foram referentes à melhora da dor:

- Excelente no controle da dor e sintomas
- A diminuição das dores
- Melhora de dor neuropática
- Alívio da dor
- Eficaz no controle de dor da fibromialgia

Dentre os pontos negativos, foram apresentados os seguintes aspectos:

- Nenhum
- Dependência
- Cansaço e tontura
- Alto custo do medicamento de uso contínuo
- Valor

15.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dentre os quatro participantes dessa categoria, três participantes discordaram da recomendação preliminar e um concordou com ela. Uma das contribuições estava equivocada e correspondia a outra tecnologia em consulta. Nenhuma

das contribuições listou os efeitos positivos e negativos da pregabalina e apenas uma indica ter tido experiência prévia com o medicamento.

Uma contribuição que discordou da recomendação preliminar apresentou o seguinte comentário:

“Minha mãe hoje consegue fazer atividades básicas e autocuidado que não conseguia até começar a fazer uso da pregabalina., Ela havia tentado gabapentina, mas devido a vários efeitos parou o uso. O que não ocorre com pregabalina.”

15.2.4 Experiência como interessado no tema

Seis participantes da consulta pública participaram como interessados no tema. Dentre eles, dois discordaram da recomendação preliminar e quatro concordaram com ela. Apenas uma das contribuições concordantes apresentou comentário, cujo teor indica que a pessoa concorda com a incorporação da pregabalina:

“A DIFICULDADE NO TRATAMENTO DA DOR CRONICO É GRANDE E MUITOS PACIENTES NÃO TEM ACESSO A MEDICAÇÃO”

Apenas um dos participantes refere ter experiência prévia com a pregabalina e apontou os seguintes efeitos:

- Positivos: Diminuição importante da dor
- Negativos: Alguns paraefeitos e custo da medicação

15.2.5 Experiência como profissional de saúde

Dezenove profissionais de saúde enviaram suas contribuições por meio do formulário de experiência e opinião e todos referiram ter experiência prévia com a pregabalina. Também referiram ter familiaridade com outros medicamentos da classe de antidepressivos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes.

Dez contribuições discordaram da recomendação preliminar e nove concordaram. Dentre as contribuições que discordaram, foram apresentados os seguintes comentários gerais:

“Pregabalina é uma medicação fundamental para o controle de pacientes com dor crônica, principalmente nos casos de dor neuropática”

“Pregabalina é a droga de escolha para o tratamento da fibromialgia no mundo, junto com a duloxetina, pela sua eficácia”

“Sugiro q a gabapentina, pelo custo seja indicada como primeira escolha, contudo, a pregabalina pode ser muito útil como segunda escolha naqueles pacientes com resposta inadequada ou efeitos colaterais a gabapentina, minimizando os custos sociais e o impacto grande na qualidade de vida dos pacientes com dor neuropática / fibromialgia”

“Pregabalina é muito utilizada na prática clínica para dor neuropática. Possui vantagem pelo seu esquema posológico ser de 12 em 12h.”

“Trabalho com dor há mais de 4 anos e sabemos que a pregabalina ajuda muito na dor crônica e fibromialgia, com efeitos colaterais menores que a gabapentina.”

“sou contrária a não incorporação da pregabalina para o tratamento da fibromialgia pois essa medicação é uma ótima escolha não somente para dor bem como para melhora do sono dos pacientes. É uma medicação de fácil ajuste posológico e com poucos efeitos colaterais.”

Dentre as nove contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, apenas duas apresentaram comentários e, na realidade, indicavam discordar da recomendação, sendo a favor da incorporação da pregabalina:

“Pregabalina é uma das principais drogas do manejo da fibromialgia”

“Sou médica anesthesiologista, com área de atuação em clínica de dor há 25 anos., A disponibilização de medicações analgésicas de uso contínuo para pacientes com dor crônica permite aderência adequada ao tratamento, com resultados positivos no controle da dor., A pregabalina apresenta ótimos resultados no tratamento da dor neuropática e da fibromialgia, sendo indicada com nível de evidência A nas diretrizes de tratamento da fibromialgia”

As contribuições, independentemente da concordância com a recomendação preliminar listaram os seguintes efeitos positivos:

- Melhora importante da dor
- Redução total da dor, benefício ao sono, redução de ansiedade
- Analgesia
- Ambas são eficazes no controle da dor (sobre pregabalina e gabapentina)



- Controle da dor neuropática e estabilizador do humor
- Alívio da dor e parestesia
- Controle da dor, parestesia e melhora do sono
- Controle da dor neuropático com poucos efeitos colaterais
- A pregabalina apresenta ótimos resultados no tratamento da dor neuropática e da fibromialgia, sendo indicada com nível de evidencia A nas diretrizes de tratamento da fibromialgia

Quanto aos efeitos negativos, os seguintes foram citados:

- Tontura e sonolência facilmente tituláveis
- Nenhum
- Tontura e náusea
- Principal efeito colateral de ambos é a sonolência, tontura e o consequente aumento do risco de queda em idosos
- sonolência, visão turva e irritabilidade
- Boca seca, tontura, retenção urinária e aumento de peso.
- Náusea, vertigem
- Ganho de peso, edema de MMII

15.3 Documentos anexados

Na consulta pública N° 42/2021 foram enviados sete anexos, listados abaixo:

- Duas receitas médicas incluindo prescrição de pregabalina
- Laudo de ressonância magnética
- Solicitação de afastamento por crise algica
- Artigo de recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento de *Chikungunya* ^[83]
- Artigo de revisão sobre características clínicas e diagnóstico da dor neuropática ^[84]
- Nota de posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia acerca da duloxetina e da pregabalina

Os três primeiros itens reforçam as experiências e opiniões apresentadas e o impacto da dor crônica no cotidiano. Entretanto, não agregam evidências que possam ser incorporadas ao relatório para novas análises.

Ambos os artigos enviados não estão de acordo com os critérios de seleção previamente estabelecidos para a revisão sistemática do presente relatório. A publicação com recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia ^[83] para o tratamento de *Chikungunya* de fato traz a recomendação de anticonvulsivantes, incluindo a pregabalina, para o tratamento de pacientes que apresentem dor neuropática as fases aguda, subaguda e crônica da doença. Entretanto, os próprios autores referem não haver ECR que tenham avaliado o medicamento para essa população específica, além da evidência ter sido considerada de qualidade baixa a muito baixa e não terem sido identificados os estudos que embasaram a recomendação, sobretudo para a fase crônica. O artigo de revisão ^[84] enviado aborda apenas aspectos referentes à apresentação clínica e diagnóstico da dor neuropática e não apresenta informações sobre a metodologia empregada para elaborar o documento.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia apresentou seu posicionamento quanto à recomendação preliminar. A instituição acredita que a pregabalina deva ser recomendada para pacientes com fibromialgia e relata que a pregabalina e a duloxetina são os únicos medicamentos com aprovação formal pelo FDA e pela EMA para essa condição clínica. Referem ainda que em diretrizes nacionais e internacionais de fibromialgia esses medicamentos são recomendados e que, na prática clínica, ambos têm se mostrado úteis. No que diz respeito à comparação entre gabapentina e pregabalina, apresentaram a seguinte colocação:

*“Embora exista no RENAME a medicação gabapentina, de mecanismo de ação similar a pregabalina, há diferenças em relação à farmacodinâmica e farmacocinética dos dois compostos. As concentrações plasmáticas da pregabalina aumentam de forma linear com o aumento da dose. Isso não ocorre com a gabapentina, cujo aumento de concentração sérica cresce de forma não linear. A biodisponibilidade da pregabalina é de 90% independente da dosagem, enquanto a gabapentina tem uma biodisponibilidade entre 33 a 60%. A pregabalina é aproximadamente 2,5 vezes mais potente que a gabapentina baseada na concentração plasmática³. **Considerando-se estes dados, não concordamos que a pregabalina não apresente vantagens em relação à gabapentina, tanto pelo menor número de trabalhos referentes à eficácia da gabapentina na FM em relação àqueles da pregabalina, quanto a grande vantagem da pregabalina a respeito da farmacocinética e farmacodinâmica.**”*

³ Wesche, D., and H. Bockbrader. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin. *The Journal of Pain* 6.3 (2005): S29.

O objetivo do relatório foi comparar pregabalina e gabapentina em termos de segurança e eficácia. Não foram identificados estudos *head-to-head* que comparassem os dois medicamentos, sendo realizada uma análise indireta entre eles. Os resultados não evidenciaram diferenças em redução de dor ou descontinuação por eventos adversos, apesar das diferenças em farmacocinética e farmacodinâmica. Ressalta-se que a certeza na evidência foi muito baixa e que a revisão sistemática apresenta limitações, conforme apresentado anteriormente.

15.4 Avaliação global das contribuições

A Consulta Pública nº 42 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/05/2021. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 19 pelo formulário de contribuições técnico-científicas e 31 pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições enviadas, 4% dos participantes não concordaram e nem discordaram da recomendação preliminar; quase metade dos participantes (48%) indicaram concordar com ela; e 48% discordaram. Parte das pessoas que referiram concordar com a recomendação na realidade estavam equivocadas, apresentando comentários que sugeriam concordância com a incorporação da pregabalina. Foram feitos comentários acerca dos resultados positivos do medicamento para controle da dor neuropática e fibromialgia, estabilização do humor, melhora da parestesia e do sono. Como aspectos negativos, foram apontados os eventos adversos – tontura, sonolência, náusea, ganho de peso, entre outros. Foram ressaltadas as diferenças em farmacocinética e farmacodinâmica entre pregabalina e gabapentina, que poderiam resultar em vantagens à primeira. Não foram apresentadas novas evidências que estivessem de acordo com os critérios de seleção do presente relatório ou propostas de preço para a tecnologia avaliada.

16 Recomendação final

Diante do exposto, os membros presentes na 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberaram em unanimidade pela não incorporação da pregabalina para o tratamento da dor neuropática crônica e da fibromialgia. O Plenário entendeu que consulta pública não agregou informações adicionais a esse relatório que pudessem alterar a recomendação preliminar, já que não foram enviados estudos que mostrassem superioridade da pregabalina em relação à gabapentina ou propostas de preço que justificassem sua incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 643/2021.

17 Decisão

PORTARIA SCTIE/MS Nº 51, DE 2 DE AGOSTO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia.

Ref.: 25000.062338/2021-19, 0021971066.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS

EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. MERSKEY; BOGDUK, *Book Review: Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Edition* (1995). <https://doi.org/10.1177/0310057x9502300426>.
2. WHO. World Health Organization, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (11th ed.; ICD-11). (2019).
3. P. Hansson, Neuropathic pain: Clinical characteristics and diagnostic workup. *European Journal of Pain*, **6** (2002) 47–50. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0322>.
4. R. Baron, A. Binder, & G. Wasner, Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, **9** (2010) 807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5).
5. N. Torrance, B. H. Smith, M. I. Bennett, & A. J. Lee, The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *Journal of Pain*, **7** (2006) 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>.
6. D. Bouhassira, M. Lantéri-Minet, N. Attal, B. Laurent, & C. Touboul, Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, **136** (2008) 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>.
7. NICE. National Institute for Health and Care Excellence., Neuropathic pain overview. *National Institute for Health and Care Excellence*, (2017) 1–13.
8. C. Rayment, M. J. Hjermstad, N. Aass, S. Kaasa, A. Caraceni, F. Strasser, E. Heitzer, R. Fainsinger, & M. I. Bennett, Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliative Medicine*, **27** (2013) 714–721. <https://doi.org/10.1177/0269216312464408>.
9. P. V., V. S., S. A., H. Y., K. H., L.-M. M., B. J., T. R.-D., E. Y., & V. K., Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: Comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Practice*, **14** (2014) 1–7. <https://doi.org/10.1111/papr.12036>.
10. J. P. Dieleman, J. Kerklaan, F. J. P. M. Huygen, P. A. D. Bouma, & M. C. J. M. Sturkenboom, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, **137** (2008) 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.002>.
11. P. C. Langley, C. Van Litsenburg, J. C. Cappelleri, & D. Carroll, The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *Journal of Medical Economics*, **16** (2013) 85–95. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.729548>.
12. M. Allegri, R. Baron, G. Hans, G. Correa-Illanes, V. M. Rojals, G. Mick, & M. Serpell, A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Current Medical Research and Opinion*, **32** (2016) 377–384. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1129321>.
13. M. Bennett, The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, **92** (2001) 147–157. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00482-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00482-6).
14. H. A. Siddall, Phillip, Neuropathic pain: diagnosis and treatment today | NPS MedicineWise. *Neuropathic pain: diagnosis and treatment today*, (2017) 1–5.
15. S. Kia & E. Choy. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*, **5** (2017) 1–24. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020020>.
16. P. Henningsen, T. Zimmermann, & H. Sattel, Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine*, **65** (2003) 528–533. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000075977.90337.E7>.
17. B. Van Houdenhove & P. Luyten, Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurologica Belgica*, **106** (2006) 149–156.
18. A. Boonen, R. Van Den Heuvel, A. Van Tubergen, M. Goossens, J. L. Severens, D. Van Der Heijde, & S. Van Der Linden, Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Annals*

of the *Rheumatic Diseases*, **64** (2005) 396–402. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.019711>.

19. J. R. Penrod, S. Bernatsky, V. Adam, M. Baron, & N. Dayan, *na l o f R he um at ol og Co py rig ht Pe rs o na l no co m m er ci se e rig Health Services Costs and Their Determinants in Women with Fibromyalgia ht s se e m Pe rs at ol og y . Co py rig rig s se ed.* (n.d.).
20. F. Wolfe, J. Anderson, D. Harkness, R. M. Bennett, X. J. Caro, D. L. Goldenberg, I. J. Russell, & M. B. Yunus, A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, **40** (1997) 1560–1570. <https://doi.org/10.1002/art.1780400904>.
21. C. M. Henriksson, G. M. Liedberg, & B. Gerdle, Women with fibromyalgia: Work and rehabilitation. *Disability and Rehabilitation*, **27** (2005) 685–694. <https://doi.org/10.1080/09638280400009089>.
22. J. T. Gran, The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, **17** (2003) 547–561. [https://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00042-1).
23. M. A. Fitzcharles, Y. Shir, J. N. Ablin, D. Buskila, H. Amital, P. Henningsen, & W. Häuser, Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, **2013** (2013). <https://doi.org/10.1155/2013/528952>.
24. G. J. Macfarlane, C. Kronisch, L. E. Dean, F. Atzeni, W. Häuser, E. Flub, E. Choy, E. Kosek, K. Amris, J. Branco, F. Dincer, P. Leino-Arjas, K. Longle, G. M. McCarthy, S. Makri, S. Perrot, P. Sarzi-Puttini, A. Taylor, & G. T. Jones, EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76** (2017) 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>.
25. 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** (2012) 1–25.
26. A. Mu, E. Weinberg, D. E. Moulin, & H. Clarke, Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement. *Canadian Family Physician*, **63** (2017) 844–852.
27. N. Attal, G. Cruccu, R. Baron, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, & T. Nurmikko, EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*, **17** (2010) 1113–e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>.
28. D. Bates, B. Carsten Schultheis, M. C. Hanes, S. M. Jolly, K. V. Chakravarthy, T. R. Deer, R. M. Levy, & C. W. Hunter, A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine (United States)*, **20** (2019) S2–S12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>.
29. K. Thieme, M. Mathys, & D. C. Turk, Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *Journal of Pain*, **18** (2017) 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>.
30. Laboratórios Pfizer Ltda. Bula do medicamento: Lyrica® (pregabalina). (2019) 1–13.
31. J. A. C. Sterne, J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H. Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D. R. Junqueira, P. Jüni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting, & J. P. T. Higgins, RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, **366** (2019) 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
32. SHEA 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)*, **358** (2017). <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
33. R. H. Dworkin, A. E. Corbin, J. P. J. Young, U. Sharma, L. LaMoreaux, H. Bockbrader, E. A. Garofalo, & R. M. Poole, Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, **60** (2003) 1274–1283. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055433.55136.55>.
34. R. A.S.C. & M. S., Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, **94** (2001) 215–224. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00407-9).

35. Q. Liu, H. Chen, L. Xi, Z. Hong, L. He, Y. Fu, H. Fang, N. Shang, P. Yan, & D. Fan, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, **17** (2017) 62–69. <https://doi.org/10.1111/papr.12413>.
36. M. Rowbotham, N. Harden, B. Stacey, P. Bernstein, & L. Magnus-Miller, Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, **280** (1998) 1837–1842. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1837>.
37. R. Sabatowski, R. Gálvez, D. A. Cherry, F. Jacquot, E. Vincent, P. Maisonobe, & M. Versavel, Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, **109** (2004) 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.001>.
38. B. R. Stacey, R. H. Dworkin, K. Murphy, U. Sharma, B. Emir, & T. Griesing, Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: Results of a 15-month open-label trial. *Pain Medicine*, **9** (2008) 1202–1208. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00423.x>.
39. V. S. R, H. A. Feister, Y. J. J. P, M. Stoker, M. Versavel, & L. Rigaudy, Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Current Medical Research and Opinion*, **22** (2006) 375–384. <https://doi.org/10.1185/030079906X80404>.
40. A. J.C., R. J., L. L., & P. L., Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology*, **8** (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-33>.
41. M. Backonja, A. Beydoun, K. R. Edwards, S. L. Schwartz, V. Fonseca, M. Hes, L. LaMoreaux, & E. Garofalo, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, **280** (1998) 1831–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1831>.
42. L. H., S. U., L. L., & P. R.M., Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*, **63** (2004) 2104–2110. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000145767.36287.A1>.
43. D. A. Simpson, Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, **3** (2001) 53–62. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00002>.
44. Y. Mu, X. Liu, Q. Li, K. Chen, Y. Liu, X. Lv, X. Xu, D. Fan, N. Shang, R. Yang, L. Pauer, & C. Pan, Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes*, **10** (2018) 256–265. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12585>.
45. R. P., H. C., T. C., A. M.J., M. M., S. R.J., & P. L., Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized withdrawal trial. *Clinical Journal of Pain*, **30** (2014) 379–390. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31829ea1a1>.
46. R. R.W., P. R., S. U., L. L., B. H., & K. L.E., Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pain*, **6** (2005) 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.12.007>.
47. R. J., T. M., L. L., & S. U., Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, **110** (2004) 628–638. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.001>.
48. J. Satoh, S. Yagihashi, M. Baba, M. Suzuki, A. Arakawa, & T. Yoshiyama, Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, **2** (2011) 457–463. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00122.x>.
49. T. T., F. R., V. M., T. U., & Y. J. J.P., Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *European Journal of Pain*, **12** (2008) 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.05.003>.
50. J. W., L. S., M. C., F. M., S. S.E., K. M., G. J., & K. R., Effects of pregabalin on heart rate variability in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **31** (2011) 207–213. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820f4f57>.
51. A. L.M., R. I.J., D. E.W., D. W.R., Y. J. J.P., S. U., M. S.A., B. J.A., & H. G., A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *Journal of Pain*, **9** (2008) 792–805.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.013>.

52. L. M. Arnold, D. L. Goldenberg, S. B. Stanford, J. K. Lalonde, H. S. Sandhu, K. J. P. E, J. A. Welge, F. Bishop, K. E. Stanford, E. V. Hess, & J. I. Hudson, Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism*, **56** (2007) 1336–1344. <https://doi.org/10.1002/art.22457>.
53. C. L.J., M. P.J., S. S.L., Y. J. J.P., M. S.A., H. G.M., & S. U., Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, **136** (2008) 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.02.027>.
54. C. L.J., R. M.C., M. P.J., R. I.J., D. R.H., C. A.E., Y. J. J.P., L. L.K., M. S.A., & S. U., Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, **52** (2005) 1264–1273. <https://doi.org/10.1002/art.20983>.
55. M. P.J., R. I.J., A. L.M., F. H., Y. J. J.P., M. S.A., & S. U., A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, **35** (2008) 502–514.
56. O. H., O. H., U. C., O. M., S. M., & N. K., A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, **14** (2012). <https://doi.org/10.1186/ar4056>.
57. P. L., W. A., A. P., J. A., W. L., A. G., L. T., & Z. B., An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, **38** (2011) 2643–2652. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110569>.
58. B. Kelle, F. Yavuz, E. Yasar, & A. S. Goktepe, The efficacy of gabapentin and pregabalin in the treatment of neuropathic pain due to peripheral nerve injury. *Journal of Musculoskeletal Pain*, **20** (2012) 300–305. <https://doi.org/10.3109/10582452.2012.733801>.
59. E. Kaydok, F. Levendoglu, M. O. Ozerbil, & A. Y. Karahan, Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A crossover study. *Acta Medica Mediterranea*, **30** (2014) 1343–1348.
60. B. Yilmaz, E. Yaşar, Ö. Köroğlu Omaç, A. S. Göktepe, & A. K. Tan, Spinal kord yaralı hastaların nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin ve pregabalin etkinliğinin karşılaştırılması: Çapraz çalışma. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, **61** (2015) 1–5. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2015.79069>.
61. R. Sabatowski, R. Gálvez, D. A. Cherry, F. Jacquot, E. Vincent, P. Maisonobe, & M. Versavel, Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, **109** (2004) 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.01.001>.
62. B. R. Stacey, J. A. Barrett, E. Whalen, K. F. Phillips, & M. C. Rowbotham, Pregabalin for Postherpetic Neuralgia: Placebo-Controlled Trial of Fixed and Flexible Dosing Regimens on Allodynia and Time to Onset of Pain Relief. *Journal of Pain*, **9** (2008) 1006–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.05.014>.
63. R. Van Seventer, H. A. Feister, J. P. Young, M. Stoker, M. Versavel, & L. Rigaudy, Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Current Medical Research and Opinion*, **22** (2006) 375–384. <https://doi.org/10.1185/030079906X80404>.
64. A. S. C. Rice & S. Maton, Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, **94** (2001) 215–224. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00407-9).
65. Q. Liu, H. Chen, L. Xi, Z. Hong, L. He, Y. Fu, H. Fang, N. Shang, P. Yan, & D. Fan, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain Practice*, **17** (2017) 62–69. <https://doi.org/10.1111/papr.12413>.
66. R. H. Dworkin, A. B. O’Connor, J. Audette, R. Baron, G. K. Gourlay, M. L. Haanpää, J. L. Kent, E. J. Krane, A. A. LeBel, R. M. Levy, S. C. Mackey, J. Mayer, C. Miaskowski, S. N. Raja, A. S. C. Rice, K. E. Schmader, B. Stacey, S. Stanos, R. D. Treede, D. C. Turk, G. A. Walco, & C. D. Wells, Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo*

Clinic Proceedings, **85** (2010). <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>.

67. GUYATT et al, GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, **336** (2008).
68. Brasil. Ministério da Saúde, *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos* (2012).
69. W. Häuser, K. Thieme, & D. C. Turk, Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *European Journal of Pain*, **14** (2010) 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.01.006>.
70. 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).
71. SMC. Scottish Medicines Consortium, Product availability date. (2008) 1–7.
72. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Lignocaine 5% patch: Public Summary Document. (2015) 1–22.
73. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
74. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>.
75. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>.
76. Duke University. Anti-CGRP Neutralizing Antibody for Modulation of Neurogenic Inflammation in Trigeminal and Glossopharyngeal Pain Associated With Small Fiber Neuropathy/Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 ago [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: study/NCT04158752. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04158752>.
77. Deeks ED. Miralgabalin: First Global Approval. *Drugs*. 1o de março de 2019;**79**(4):463–8.
78. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.
79. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A 12-Month, Multicenter, Open-Label Extension Study (F202) to Evaluate the Long-term Safety of TNX-102 SL Tablets Taken Daily at Bedtime in Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jun [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT02015234. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015234>.
80. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of TNX-102 SL Taken Daily At Bedtime In Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT04508621. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508621>.
81. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of TNX-102 SL Taken Daily At Bedtime In Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT04172831. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04172831>.
82. Miosan - cloridrato de ciclobenzaprina 5, 10mg. APSEN FARMACÊUTICA S/A Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro/SP.
83. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Gonçalves RSG, et al. Recomendações da

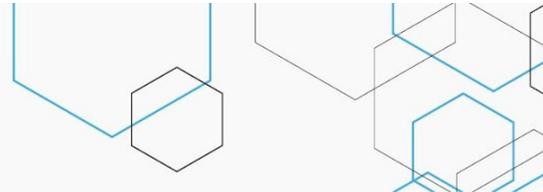
Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2017;57:438–51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416301954>.

84. Barros GAM, Colhado OCC, Giublin ML. Quadro Clínico e Diagnóstico da Dor Neuropática. Rev. Dor [Internet]. 2016;17(Suppl 1):S15-9. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160040>.

Material Suplementar 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3.

QUADRO 36: MOTIVO DETALHADO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 DA SELEÇÃO.

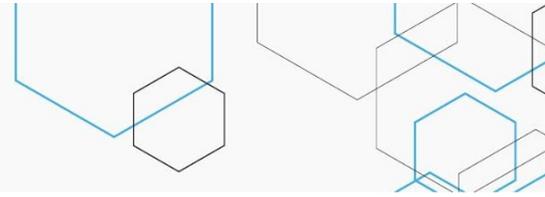
Estudo	Motivo de exclusão
Alharbi et al., 2017	Tipo de estudo: revisão não sistemática
Backonja et al., 2012	Tipo de publicação: resumo de congresso
Freyenhagen et al., 2017	Tipo de estudo: Não estratifica os resultados para NPH e DND
Guan et al., 2011	Tipo de estudo: Não estratifica os resultados para NPH e DND
Lin et al., 2019	Tipo de intervenção: Associação de medicamentos com intervenções diversas
Mellegers et al., 2001	Tipo de população: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Moon et al., 2010	Tipo de população: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Ney et al., 2013	Tipo de população: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Ohta et al., 2012	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Ruiz et al., 2016	Estudo não encontrado
Serpell et al., 2002	Tipo de estudo: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Singh et al., 2003	Tipo de estudo: Revisão da literatura
Song et al., 2018	Tipo de estudo: Apresenta resultados por classe terapêutica e não por medicamento
Tontodonati et al., 2012	Tipo de estudo: Revisão da literatura
Tzellos et al., 2009	Tipo de publicação: Resumo de congresso
Wang et al., 2017	Tipo de população: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Watson et al., 2010	Tipo de população: Não estratifica por tipo de dor neuropática
Yang et al., 2013	Estudo não encontrado
Yasuda et al., 2015	Tipo de estudo: Revisão da literatura
Zhang et al., 2017	Tipo de publicação: Resumo de congresso



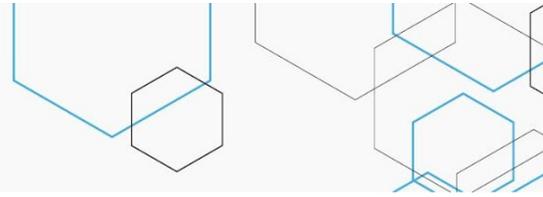
Material Suplementar 2 – Características dos 28 ECR incluídos.

QUADRO 37: CARACTERÍSTICAS DOS 28 ECR INCLUÍDOS.

Estudo	Indicação	N de participantes grupo gabapentina	N de participantes grupo pregabalina	N de participantes grupo placebo	% de homens grupo gabapentina	% de homens grupo pregabalina	% de homens grupo placebo	Idade dos participantes grupo gabapentina (média (DP))	Idade dos participantes grupo pregabalina (média (DP))	Idade dos participantes grupo placebo (média (DP))	Duração média da doença grupo gabapentina (anos (DP))	Duração média da doença grupo pregabalina (anos (DP))
Dworkin 2003	NPH	-	89	84	-	41,6%	52,4%	-	72,4 (10,5) anos	70,5 (11,3) anos	-	33,3 (35,4)
Liu 2017	NPH	-	111	109	-	51,4%	56,9%	-	65,7 (8,6) anos	64,1 (9,6) anos	-	0,4 (NI)
Sabatowski 2004	NPH	-	81 e 76 nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	81	-	48,0% e 41,0% nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	46,0%	-	71,3 (10,1) e 71,9 (10,3) anos nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	73,2 (10,3) anos	-	40,9 (41,8) e 40,7 (42,1) meses nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente
Stacey 2008	NPH	-	88	90	-	55,7%	56,7%	-	67,9 (40–86)* anos	65,6 (40–93)* anos	-	3,1 (0,2–40,5)*
van Seventer 2006	NPH	-	87 e 98 nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	93	-	41,4% e 55,1% nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	43,0%	-	70,5 (9,3) e 70,7 (11,9) anos nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente	70,9 (10,4) anos	-	36,3 (43,1) e 48,2 (53,1) meses nos grupos de 150 e 300 mg/dia, respectivamente
Arezzo 2008	NPD	-	82	85	-	70,7%	52,9%	-	58,2 (9,6) anos	58,3 (10,9) anos	-	4,9 (3,4)
Lesserr 2004	NPD	-	77, 81 e 82 nos grupos de 75, 300 e 600 mg/dia,	97	-	55,8%, 59,3% e 63,4% nos grupos de 75, 300 e 600 mg/dia,	60,8%	-	61,3 (10,5), 59,0 (9,2) e 62,0 (9,7) anos nos grupos de 75, 300 e 600	57,8 (11,6) anos	-	NI



			respectivamente			respectivamente			mg/dia, respectivamente			
Mu 2018	NPD	-	313	307	-	42,9%	45,3%	-	60,2 (10,3) anos	60,9 (9,5) anos	-	Mediana 2, (0,5-5,7)*
Raskin 2015**	NPD	-	147	147	-	51,0%	54,4%	-	58,8 (9,2) anos	58,3 (10,5) anos	-	5,4 (NI)
Richter 2005	NPD	-	79 e 82 nos grupos de 150 e 600 mg/dia, respectivamente	85	-	72,2% e 56,1% nos grupos de 150 e 600 mg/dia, respectivamente	54,1%	-	56,3 (9,4) e 57,8 (9,5) anos nos grupos de 150 e 600 mg/dia, respectivamente	57,1 (10,3) anos	-	8,2 (9,1) e 9 (8,8) anos nos grupos de 150 e 600 mg/dia, respectivamente
Rosentock 2004	NPD	-	76	70	-	55,3%	57,1%	-	59,2 (12,3) anos	60,3 (10,3) anos	-	9,3 (10,5) anos
Satoh 2010	NPD	-	134 e 45 nos grupos de 300 e 600 mg/dia, respectivamente	135	-	23,9% e 28,9% nos grupos de 300 e 600 mg/dia, respectivamente	76,3%	-	61,3 (10,3) e 62,2 (10,3) anos nos grupos de 300 e 600 mg/dia, respectivamente	61,3 (9,6) anos	-	6,0 (1,4) e 6 (1,3) nos grupos de 300 e 600 mg/dia, respectivamente
Tolle 2007	NPD	-	299	96	-	55,4%		-	58,61 (11,5) anos		-	NI
Jiang 2011	NPD	-	20	20	-	55,0%	70,0%	-	55,1 (14,36) anos	59,65 (12,5) anos	-	120,7 (138,2) meses
Arnold 2008	Fibromialgia	-	561	184	-	55,0%		-	50,1 (11,4) anos		-	10,9
Crofford 2008	Fibromialgia	-	279	287	-	70,0%	90,0%	-	49,5 (11,6) anos	48,4 (11,4) anos	-	135,8 (120,5) meses



Crofford 2005	Fibromialgia	-	398	131	-	83,0%	92,0%	-	48,2 (10,6) anos	49,7 (10,7) anos	-	103,7 (89,4) meses
Mease 2008	Fibromialgia	-	558	190	-	63,0%	37,0%	-	48,8 (10,8) anos	48,6 (11,3) anos	-	113,7 (98,7) meses
Ohta 2012	Fibromialgia	-	250	248	-	96,0%	1250,0%	-	46,7 (12,6) anos	47,9 (12,0) anos	-	Tempo mediano desde o diagnóstico 69,6 (0,3 - 505,1) meses
Pauer 2011	Fibromialgia	-	552	184	-	87,0%	61,0%	-	48,5 (11,2) anos		-	98,8 (93,8) meses
Rice 2001	NPH	223	-	111	41,30%	-	41,1%	Mediana 74,9 (intervalo 28,9- 94,8) anos	-	Mediana 75,6 (intervalo 22,5- 90,8) anos	Tempo mediano desde o diagnóstico 2,2 (0,1 - 28,4) anos	-
Rowbotham 1998	NPH	109	-	116	58,90%	-	48,3%	Mediana 73 (intervalo 40-90) anos	-	Mediana 74 (intervalo 39 - 89) anos	Tempo mediano desde infecção pelo herpes zoster 27,4 meses	-
Backonja 1998	NPD	84	-	81	58,30%	-	61,7%	53 (10,5) anos	-	53 (10,2) anos	Duração média do diabetes 12 (9,6) anos	-
Simpson 2001	NPD	30	-	30	60%	-	60,0%	48 (8,2) anos	-	52 (9,8) anos	Duração média do diabetes 8 (7,4) anos	-
Arnold 2007	Fibromialgia	75	-	75	67,00%	-	13,3%	49,2 (10,6) anos	-	47,3 (11,8) anos	-	-
Kelle et al., 2012]	Dor neuropática devido a lesão	15	15	-	100%	-	-	24,28 (5,65) anos	25,4 (4,3) anos	-	4,7 (2,4) anos	4,5 (2,2) anos

Kaydok et al., 2014	Dor neuropática devido a lesão	14	14	-	74%	-	-	42,8 anos (12,3)	-	-	29,3 (25,8) anos	-
Yilmaz et al., 2014	Dor neuropática devido a lesão	15	15	-	83,30%	-	-	32,93 (11,87) anos	-	-	31,5 (61,1) anos	-

* Intervalo; **Dados da fase duplo-cega; NI: Não Informado

Material Suplementar 3 – Avaliação individual dos domínios do CiNeMa por desfecho e população.

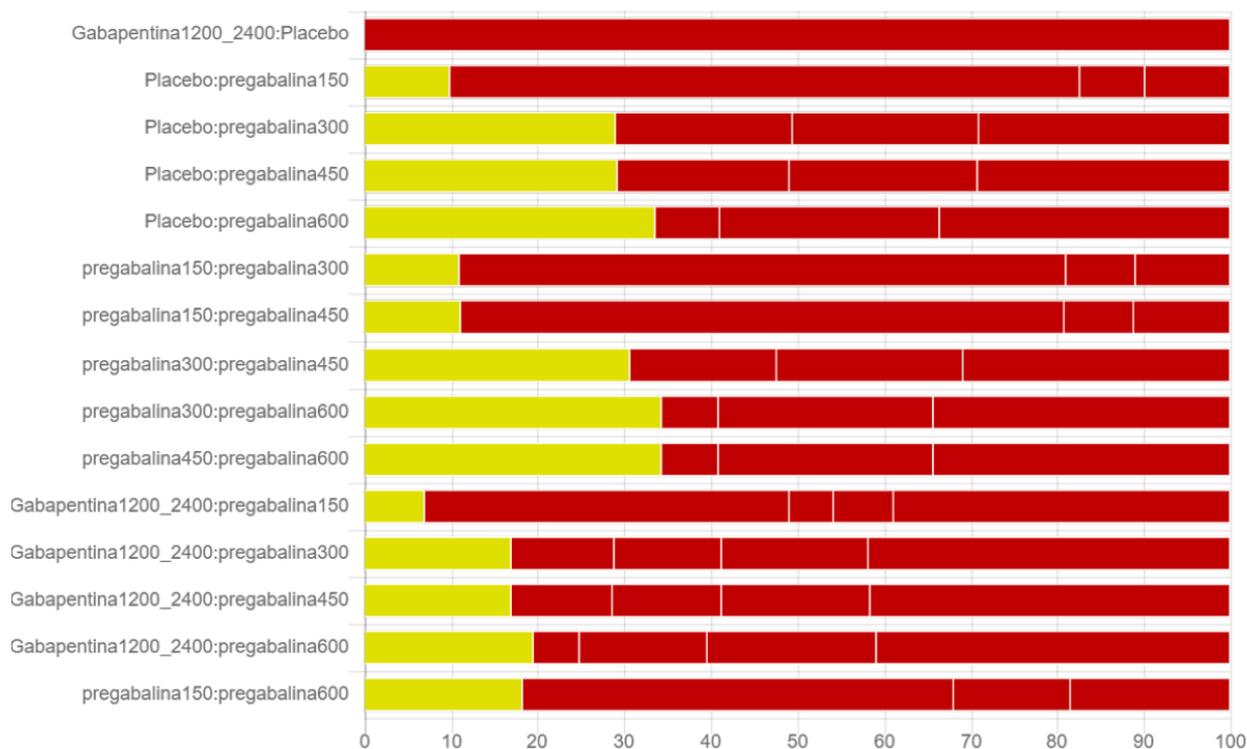


FIGURA 29: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

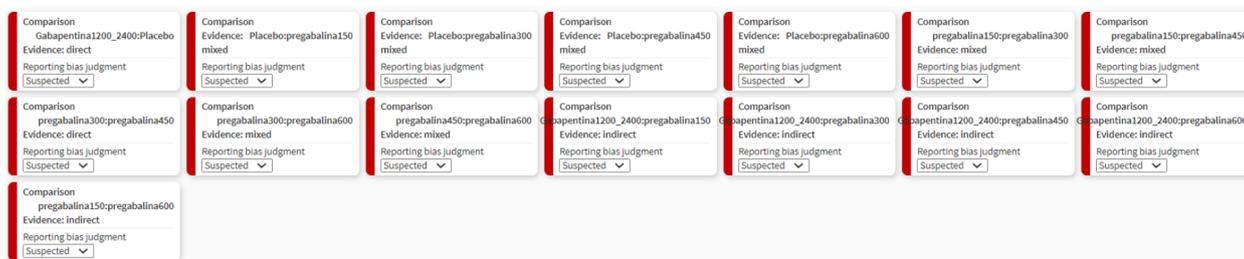


FIGURA 30: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

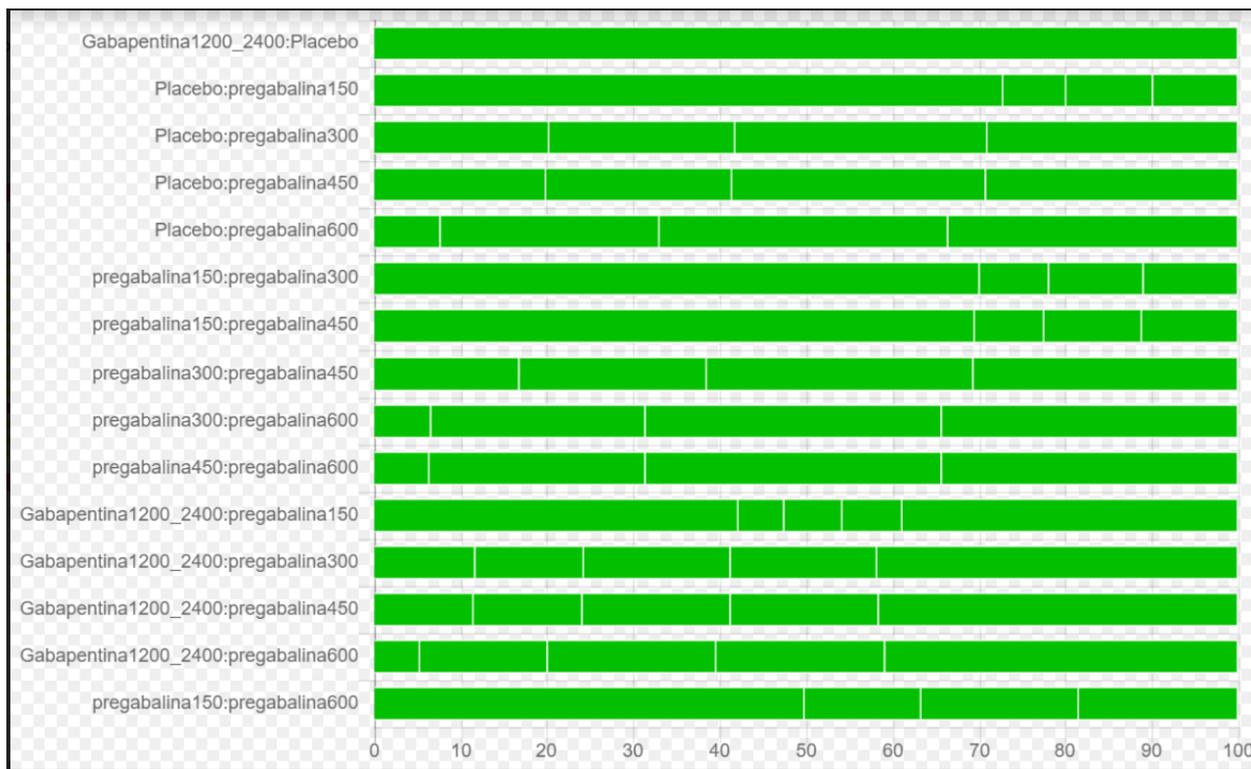


FIGURA 31: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

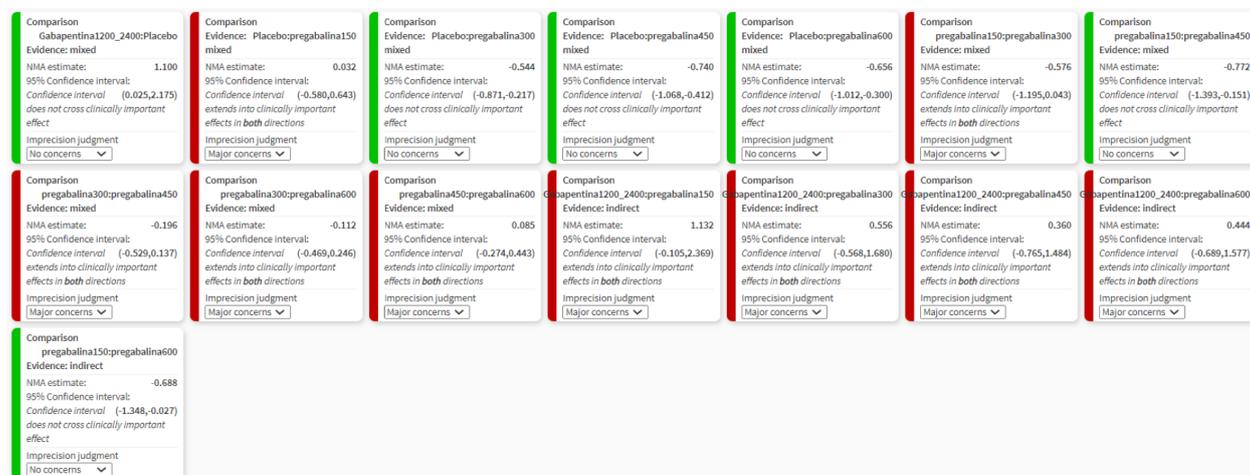


FIGURA 32: IMPRECISÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

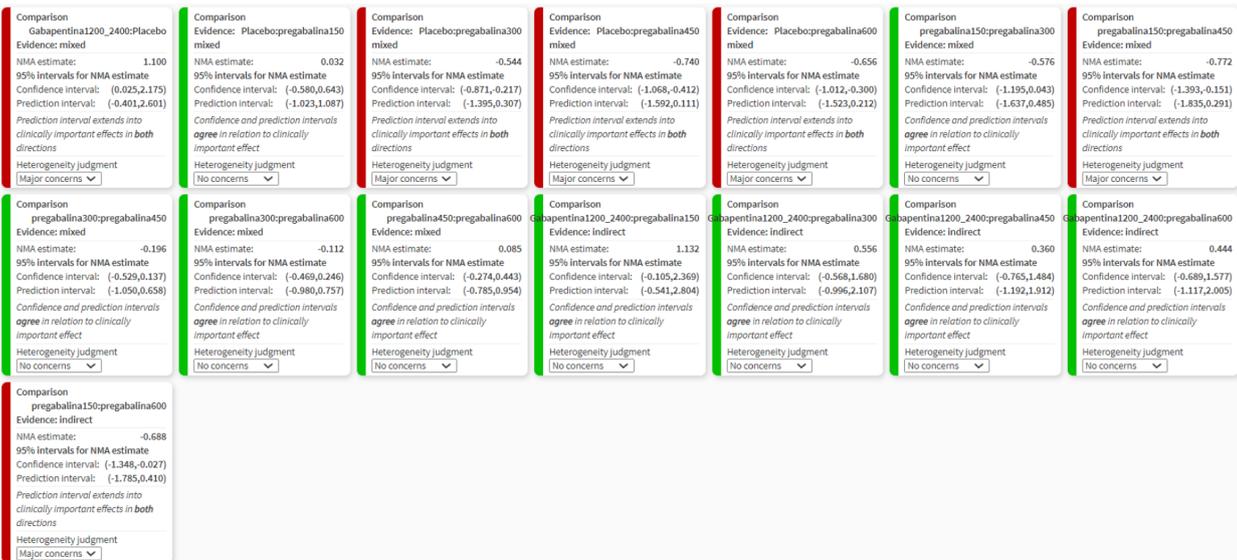


FIGURA 33: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

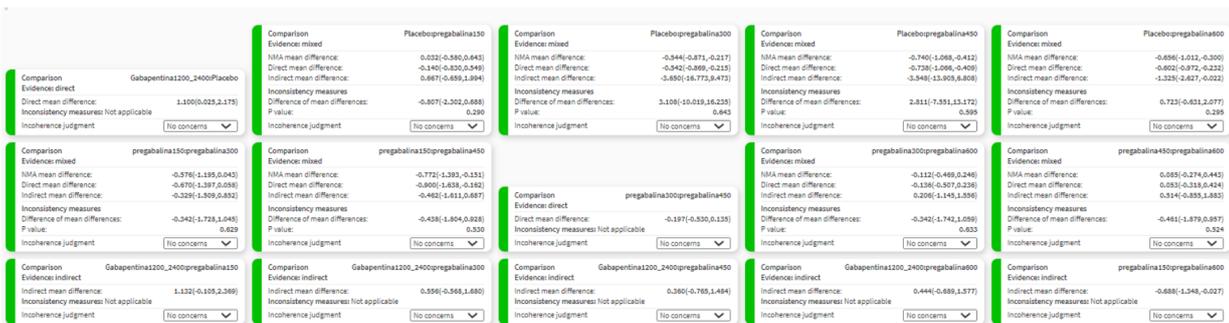


FIGURA 34: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

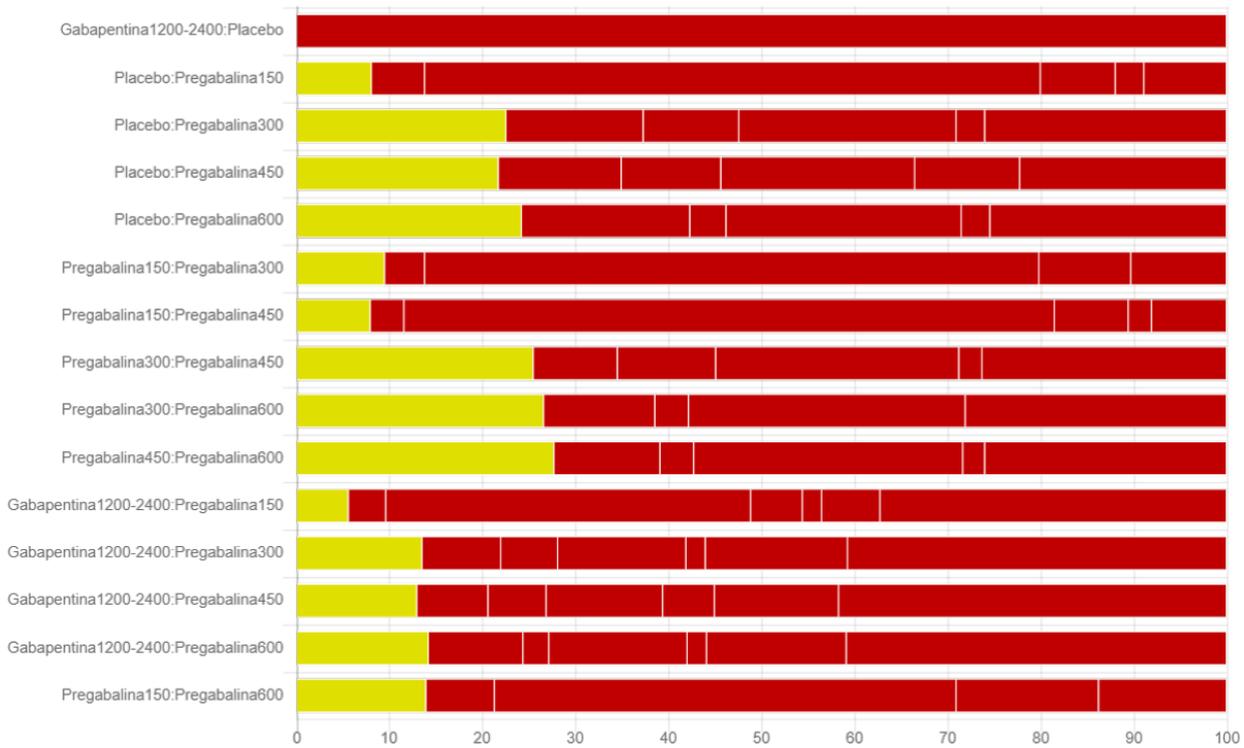


FIGURA 35: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

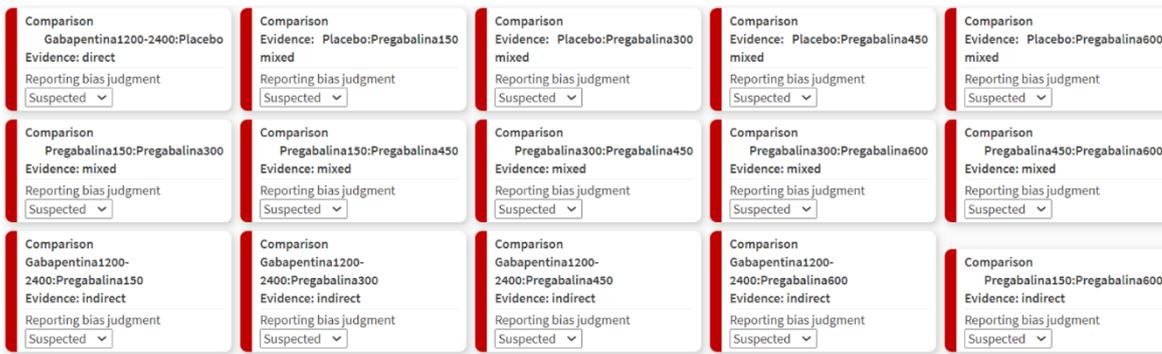


FIGURA 36: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

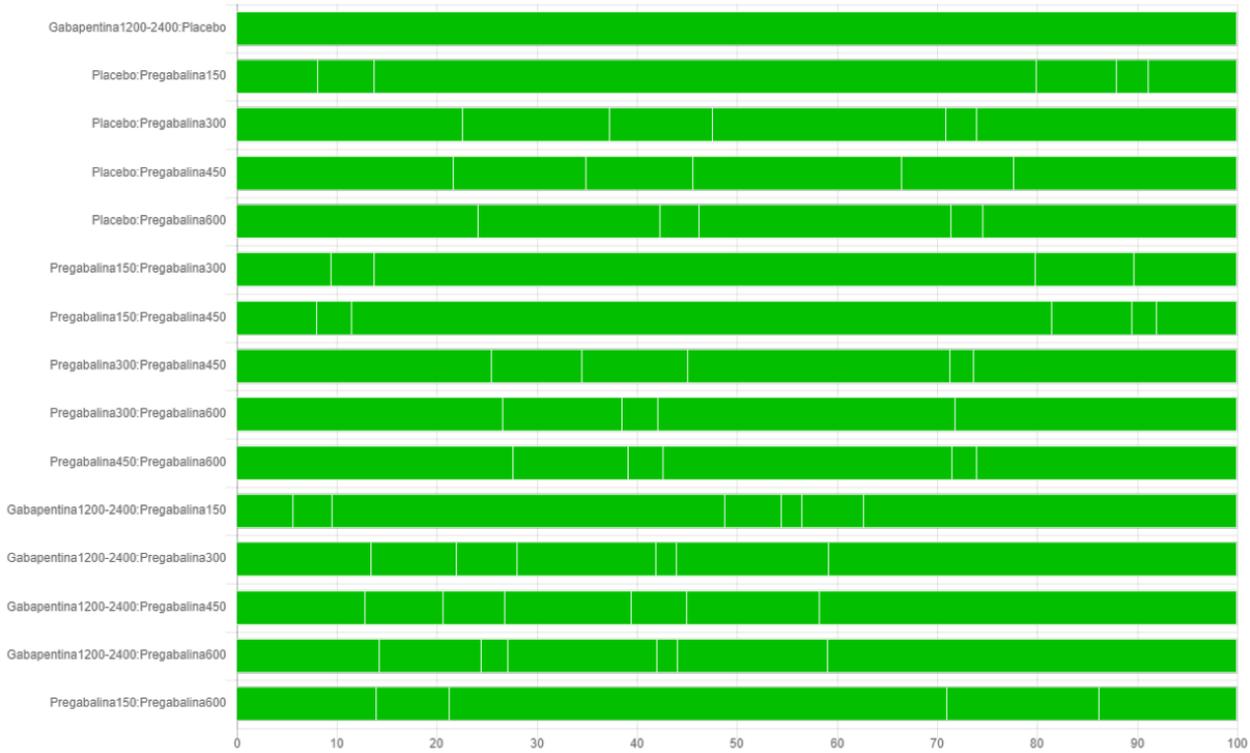


FIGURA 37: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

<p>Comparison Gabapentina1200-2400:Placebo Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 1.850 95% Confidence interval: Confidence interval (0.685,4.995) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Evidence: Placebo:Pregabalina150 mixed</p> <p>NMA estimate: 0.679 95% Confidence interval: Confidence interval (0.329,1.403) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Evidence: Placebo:Pregabalina300 mixed</p> <p>NMA estimate: 0.542 95% Confidence interval: Confidence interval (0.407,0.721) does not cross clinically important effect</p> <p>Imprecision judgment No concerns</p>	<p>Comparison Evidence: Placebo:Pregabalina450 mixed</p> <p>NMA estimate: 0.432 95% Confidence interval: Confidence interval (0.331,0.564) does not cross clinically important effect</p> <p>Imprecision judgment No concerns</p>	<p>Comparison Evidence: Placebo:Pregabalina600 mixed</p> <p>NMA estimate: 0.336 95% Confidence interval: Confidence interval (0.255,0.441) does not cross clinically important effect</p> <p>Imprecision judgment No concerns</p>
<p>Comparison Pregabalina150:Pregabalina300 Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 0.797 95% Confidence interval: Confidence interval (0.386,1.647) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Pregabalina150:Pregabalina450 Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 0.636 95% Confidence interval: Confidence interval (0.311,1.301) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Pregabalina300:Pregabalina450 Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 0.798 95% Confidence interval: Confidence interval (0.615,1.036) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Pregabalina300:Pregabalina600 Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 0.620 95% Confidence interval: Confidence interval (0.478,0.804) does not cross clinically important effect</p> <p>Imprecision judgment No concerns</p>	<p>Comparison Pregabalina450:Pregabalina600 Evidence: mixed</p> <p>NMA estimate: 0.777 95% Confidence interval: Confidence interval (0.606,0.996) does not cross clinically important effect</p> <p>Imprecision judgment No concerns</p>
<p>Comparison Gabapentina1200-2400:Pregabalina150 Evidence: indirect</p> <p>NMA estimate: 1.256 95% Confidence interval: Confidence interval (0.367,4.300) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Gabapentina1200-2400:Pregabalina300 Evidence: indirect</p> <p>NMA estimate: 1.002 95% Confidence interval: Confidence interval (0.356,2.817) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Gabapentina1200-2400:Pregabalina450 Evidence: indirect</p> <p>NMA estimate: 0.800 95% Confidence interval: Confidence interval (0.286,2.236) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Gabapentina1200-2400:Pregabalina600 Evidence: indirect</p> <p>NMA estimate: 0.621 95% Confidence interval: Confidence interval (0.222,1.740) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>	<p>Comparison Pregabalina150:Pregabalina600 Evidence: indirect</p> <p>NMA estimate: 0.494 95% Confidence interval: Confidence interval (0.237,1.031) extends into clinically important effects in both directions</p> <p>Imprecision judgment Major concerns</p>

FIGURA 38: IMPRECISÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

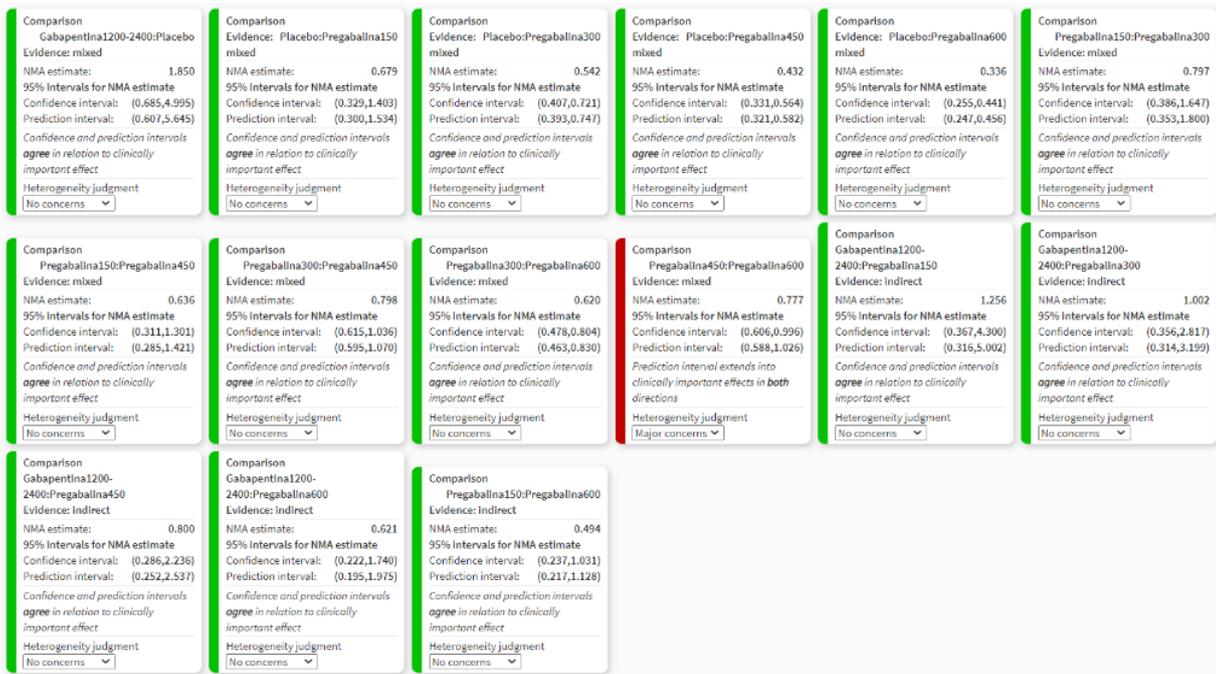


FIGURA 39: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.



FIGURA 40: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

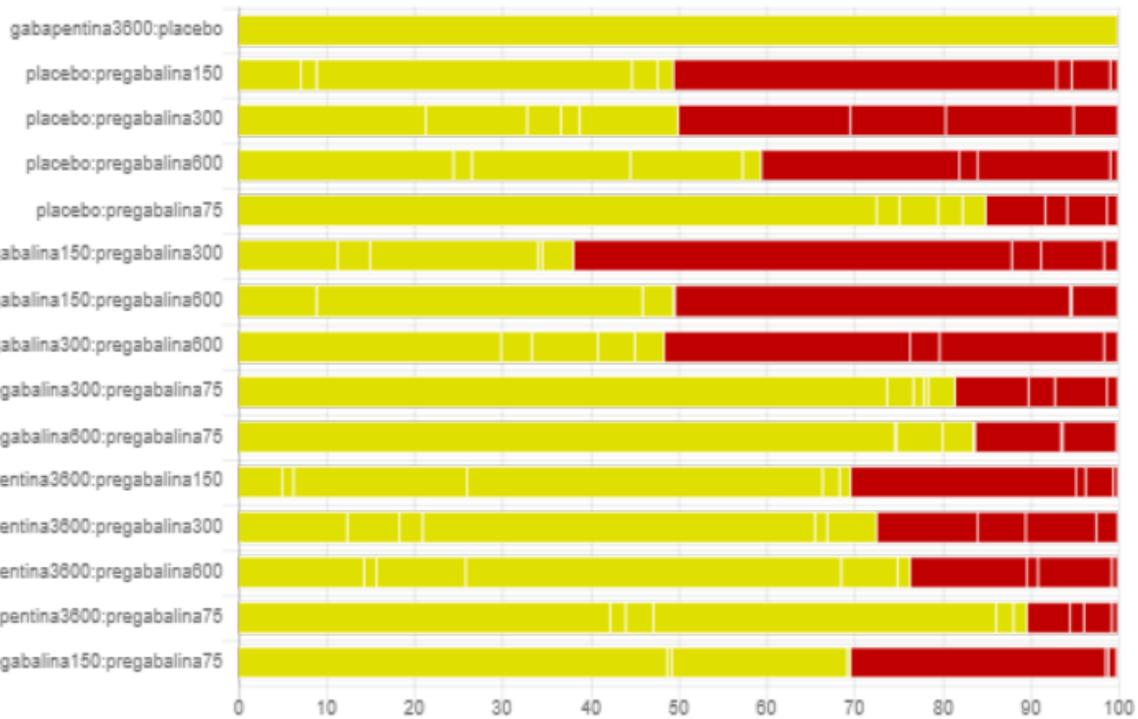


FIGURA 41: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

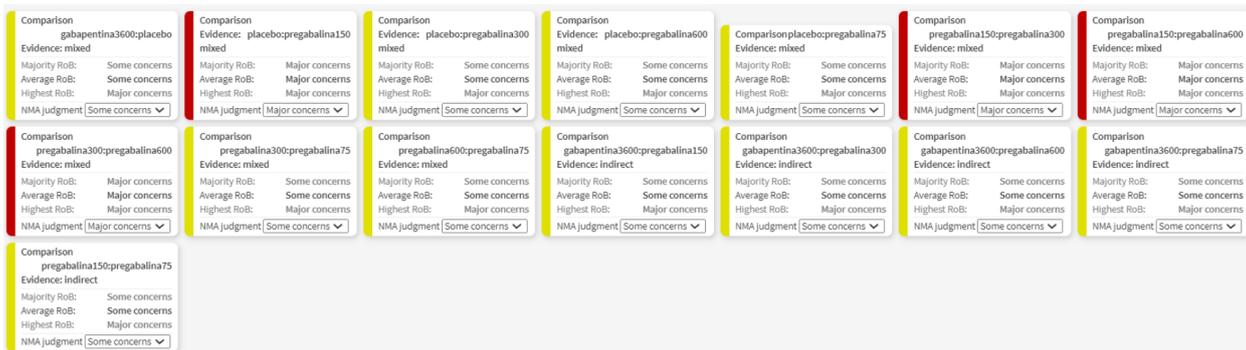


FIGURA 42: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

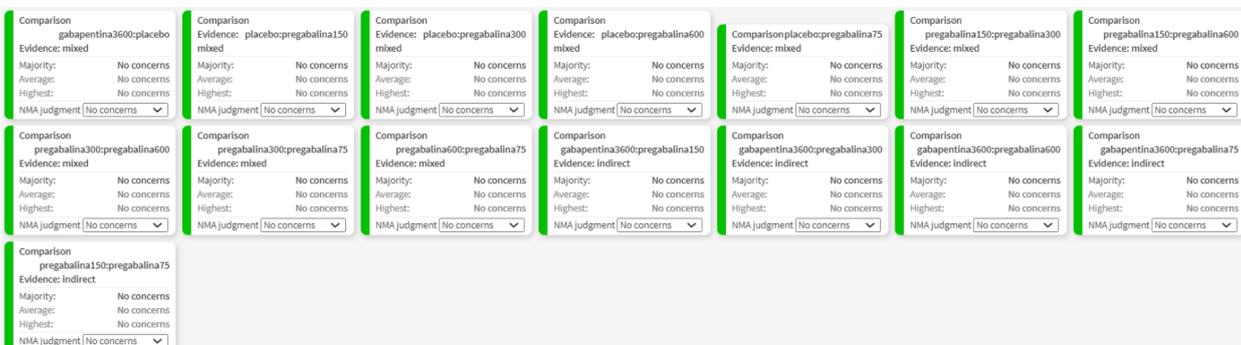


FIGURA 43: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.



FIGURA 44: IMPRECISÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

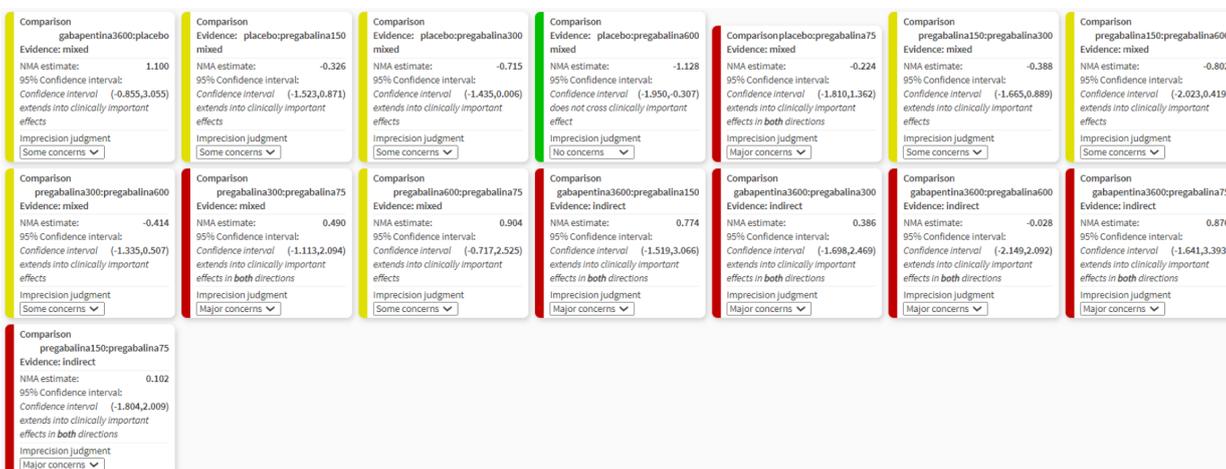


FIGURA 45: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

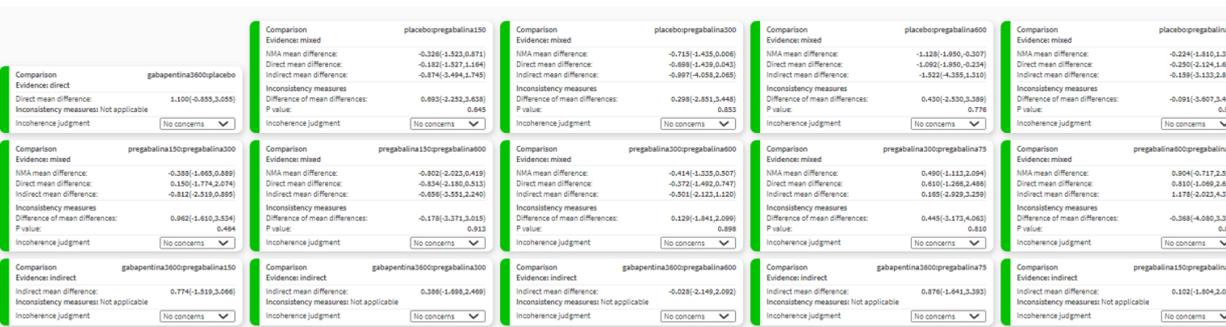


FIGURA 46: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

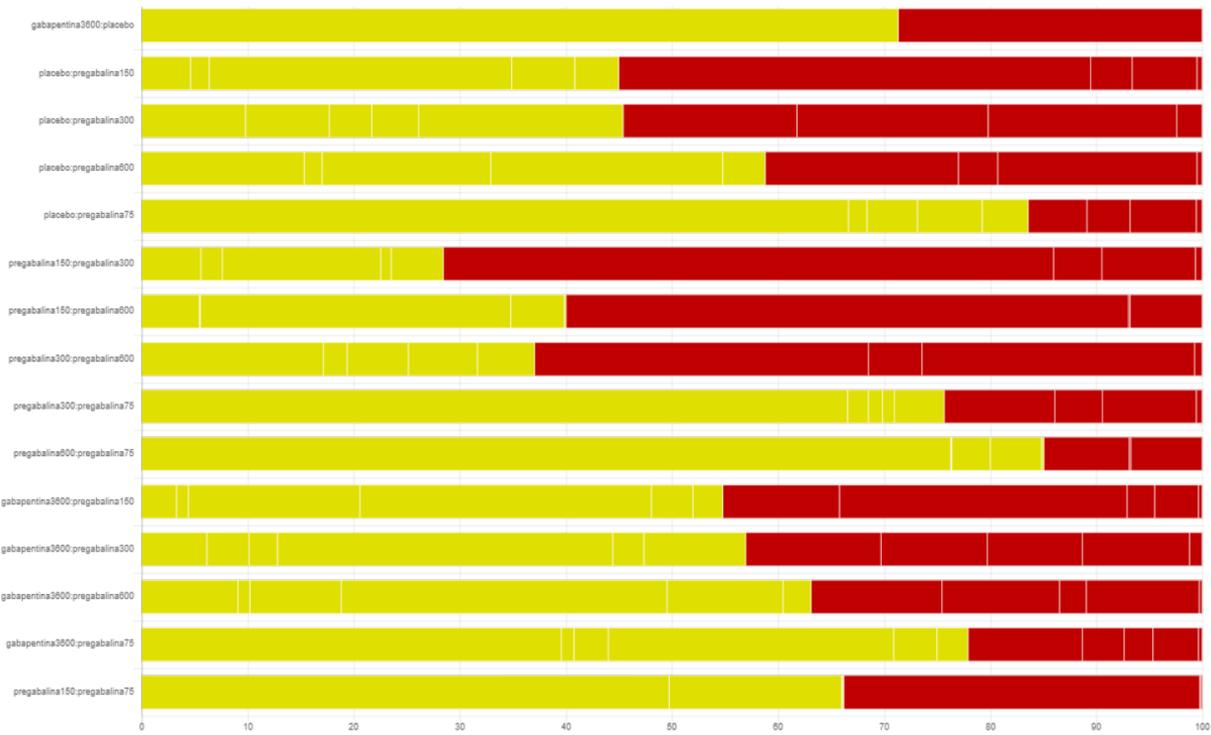


FIGURA 47: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.



FIGURA 48: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

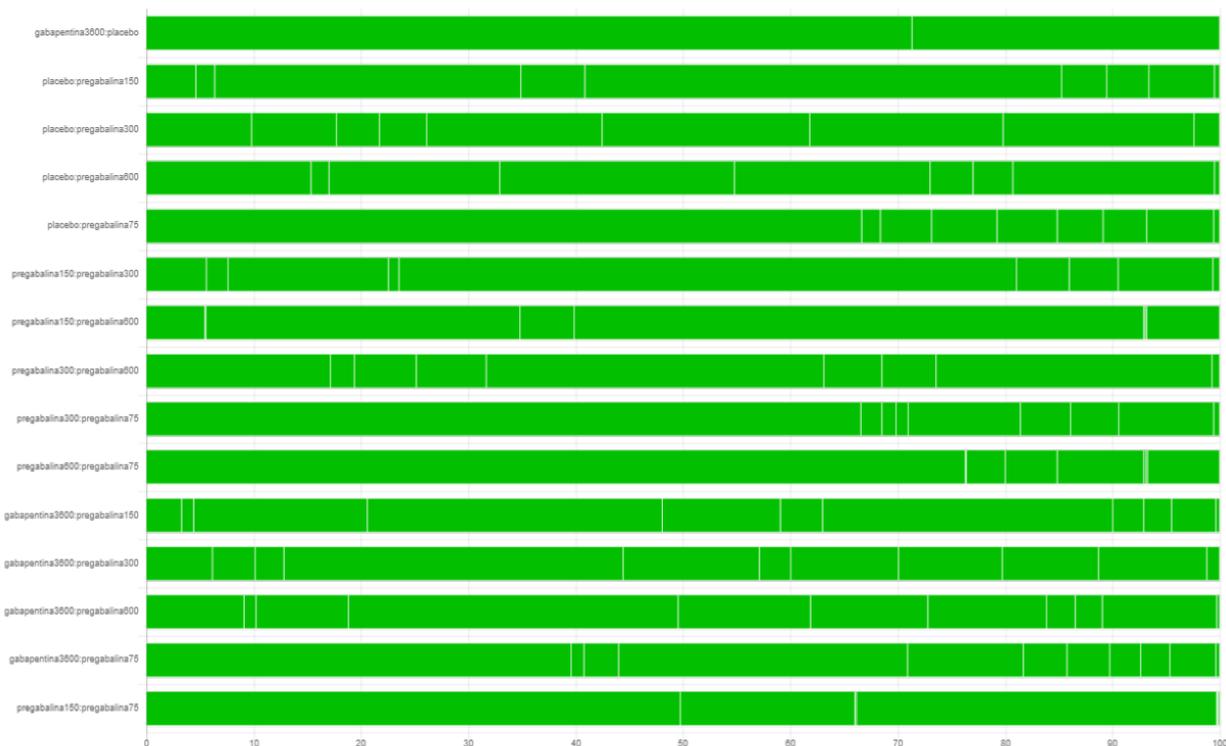


FIGURA 49: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

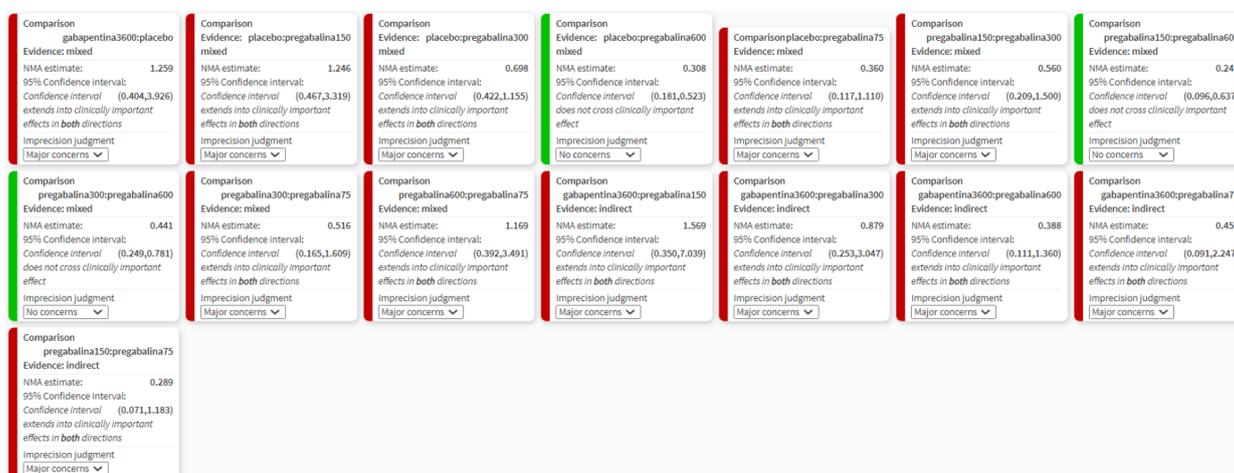


FIGURA 50: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.



FIGURA 51: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

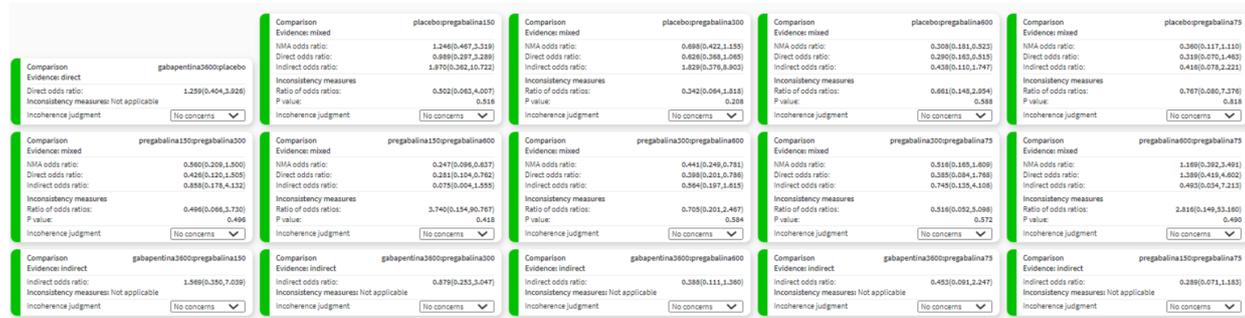


FIGURA 52: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA.

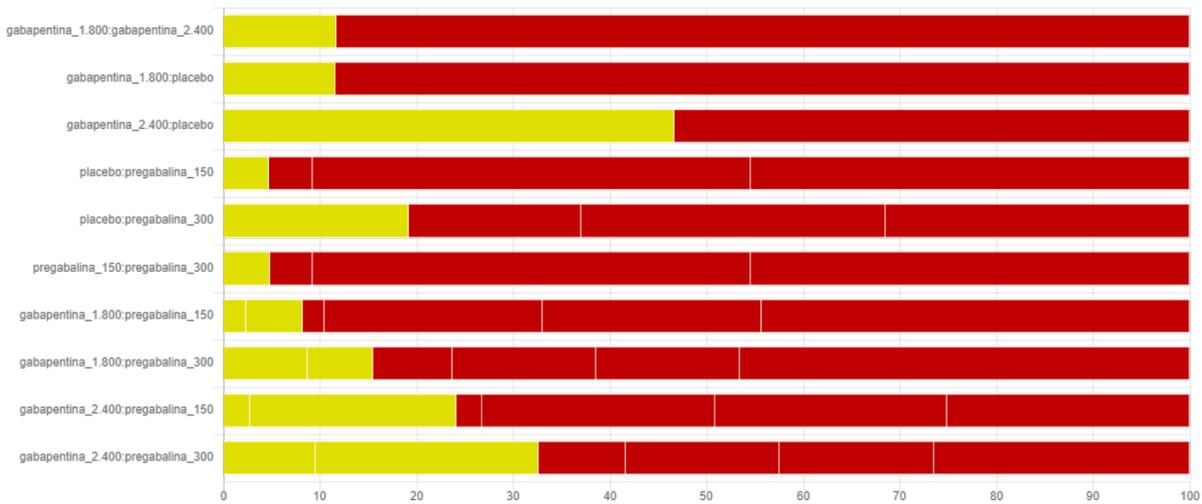


FIGURA 53: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

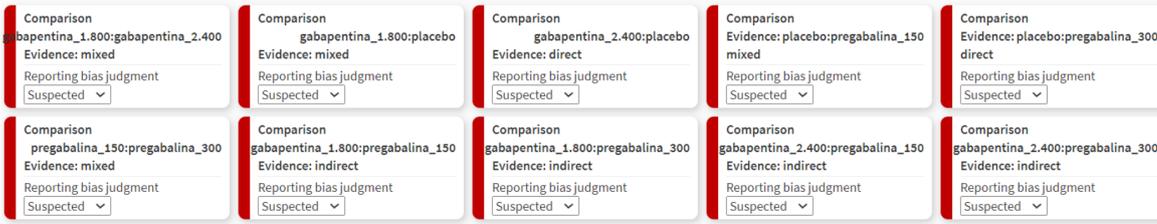


FIGURA 54: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

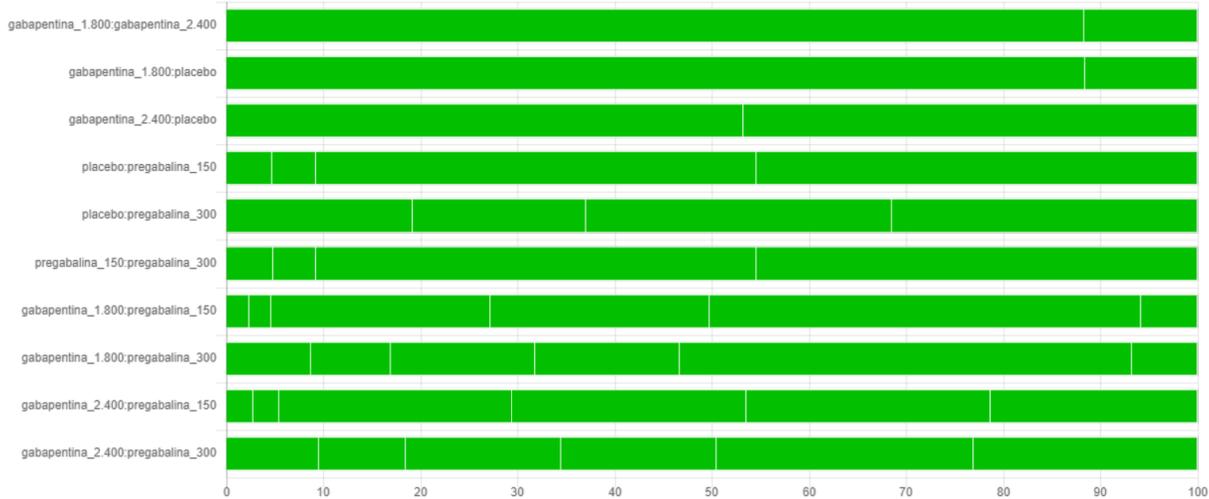


FIGURA 55: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

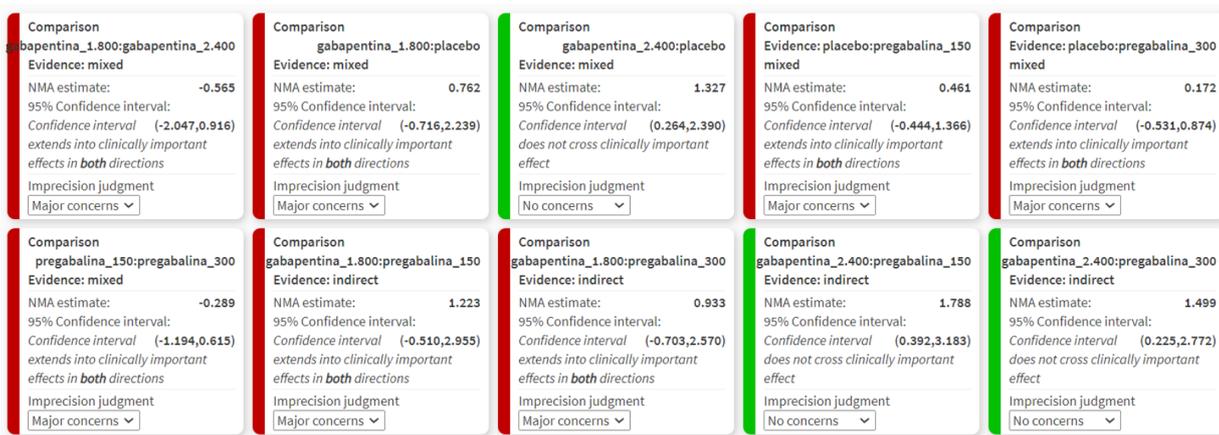


FIGURA 56: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

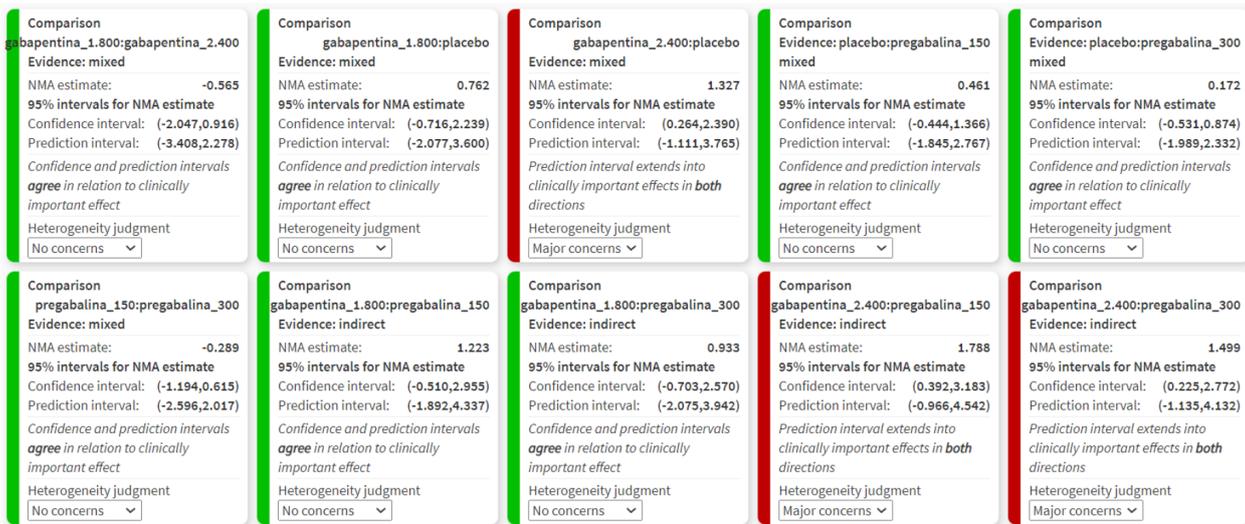


FIGURA 57: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

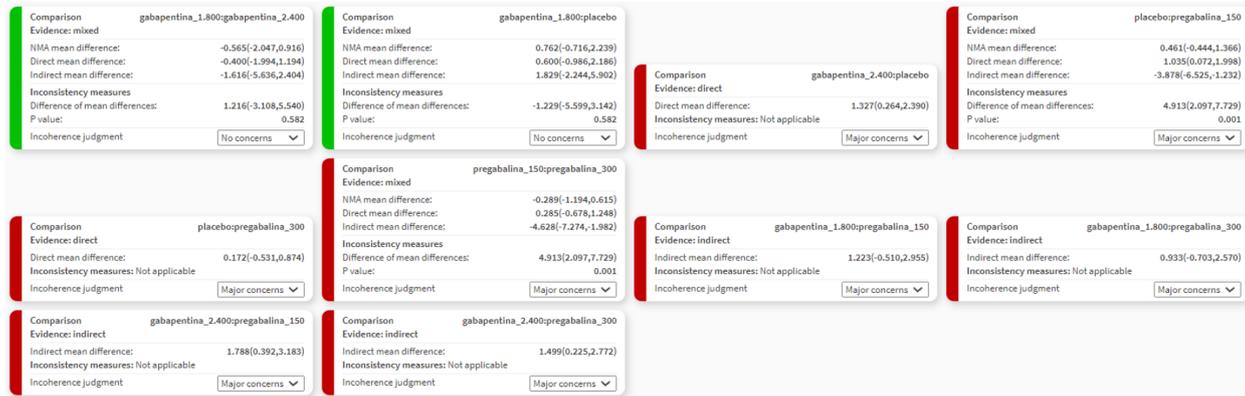


FIGURA 58: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

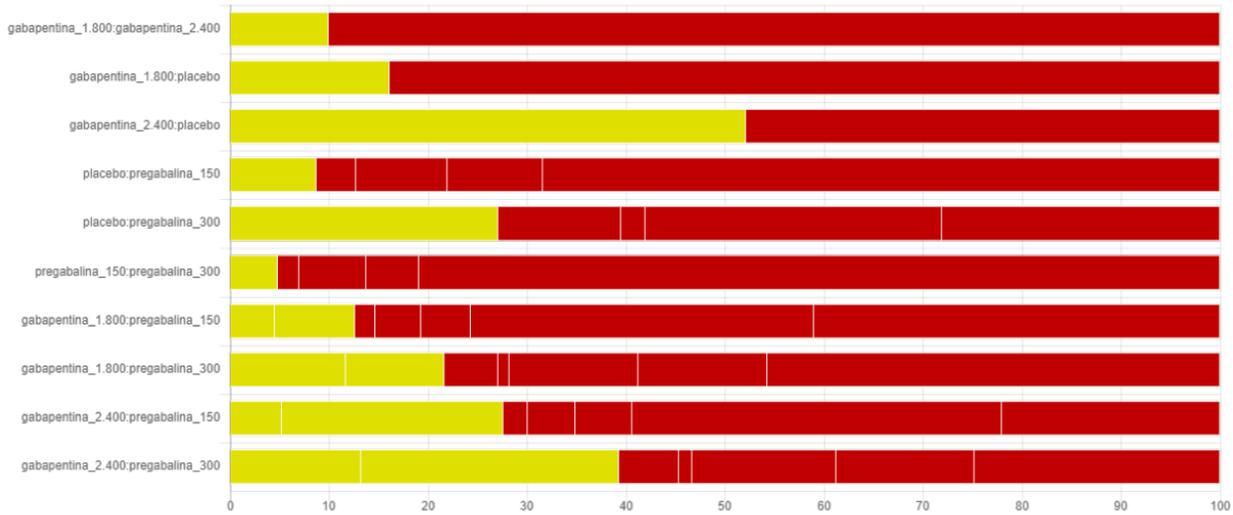


FIGURA 59: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

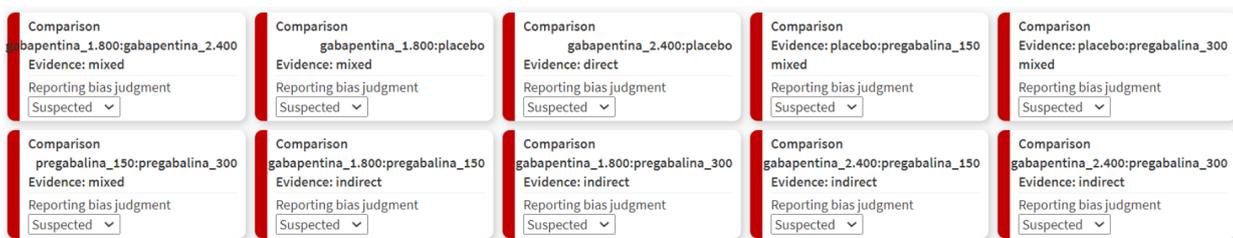


FIGURA 60: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

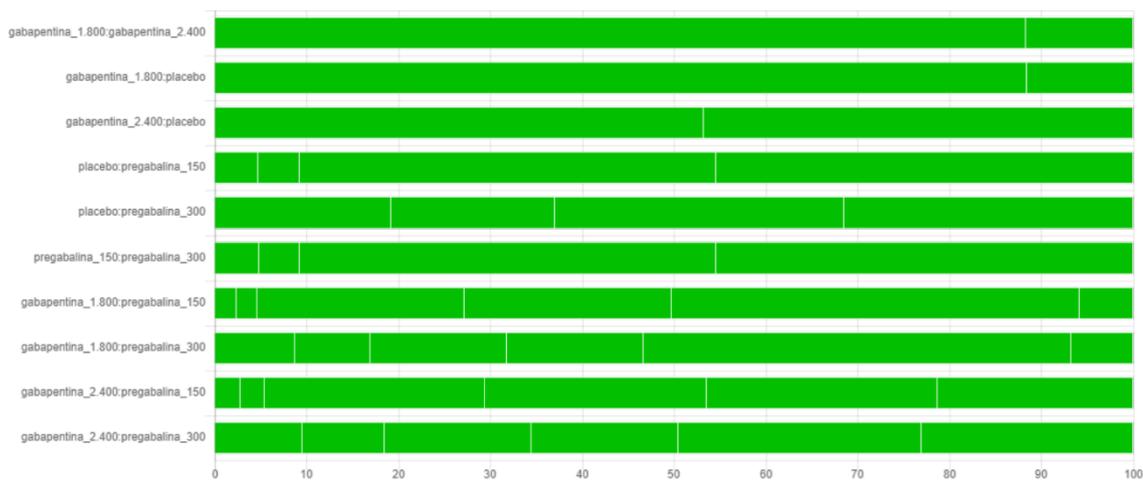


FIGURA 61: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

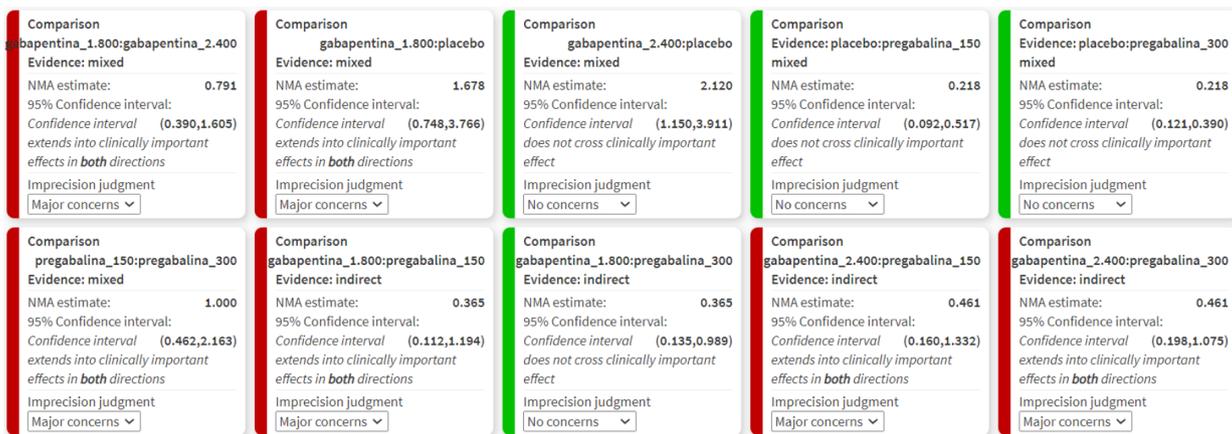


FIGURA 62: IMPRECISÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

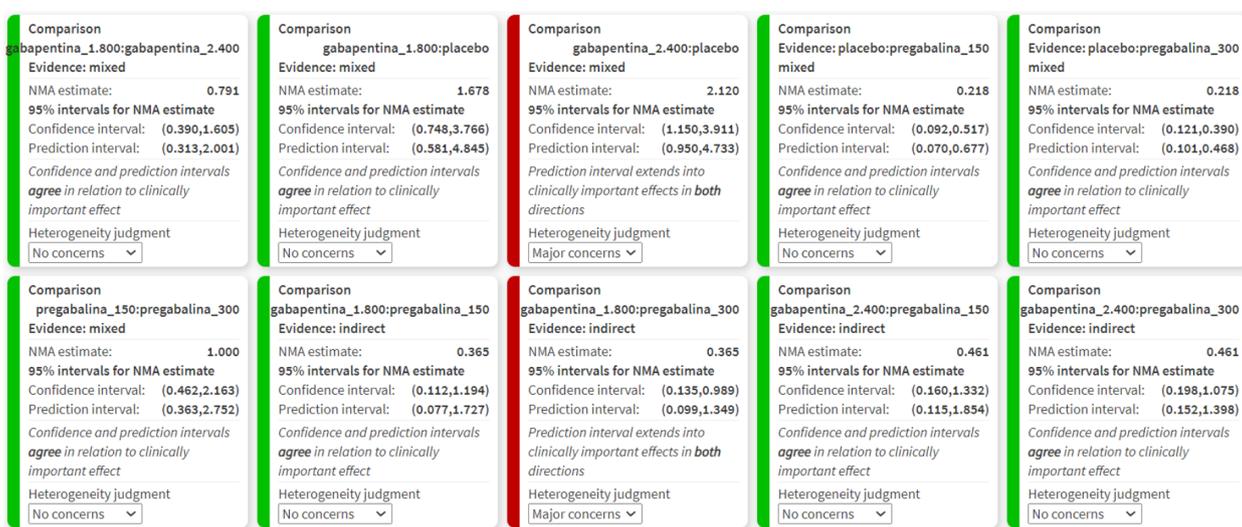


FIGURA 63: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.

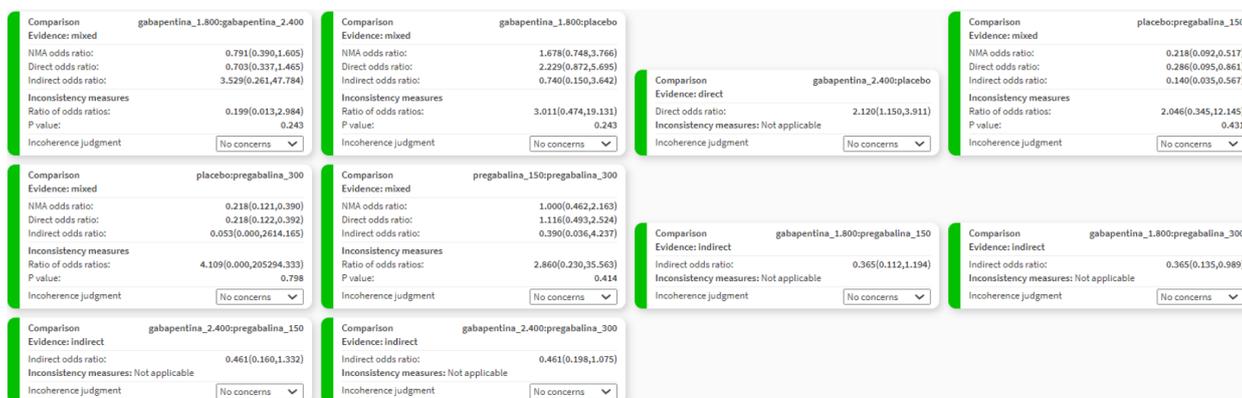


FIGURA 64: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM NEURALGIA PÓS HERPÉTICA.