

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 06/2014

**Tratamento da dor neuropática:
Eficácia, segurança e custo-efetividade de pregabalina
e da associação vitamina B12, uridina e citidina (ETNA®)**

*Treatment of diabetic neuropathic pain:
Efficacy, safety and cost-effectiveness of pregabalin
and the association of vitamin B12, uridine and cytidine*

*Tratamiento del dolor neuropático diabético:
Eficacia, seguridad y coste-efectividad de pregabalina
y de la asociación de la vitamina B12, uridina y citidina*

Belo Horizonte - MG
Julho - 2014

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Haliton Alves de Oliveira Junior
Programa de Pós Graduação em Medicamentos e
Assistência Farmacêutica – UFMG

Celline Cardoso Almeida, MPH
Programa de Pós Graduação em Saúde Pública -
UFMG

Revisão Técnica:

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Medicamento Pregabalina e medicamento com Vitamina B12 associada à citidina e uridina (ETNA®)

Indicação: Tratamento da dor neuropática diabética

Caracterização das tecnologias: A pregabalina é um anticonvulsivante indicado, entre outros, para o tratamento da dor neuropática em adultos. Seu mecanismo de ação é a redução do influxo de cálcio para regular a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. O medicamento ETNA® é uma combinação de vitamina B12, e nucleotídeos uridina e citidina e é indicado para o tratamento de doenças dos nervos periféricos.

Pergunta: As intervenções pregabalina e ETNA® são seguras, eficazes e custo-efetivas no tratamento da dor neuropática diabética, em relação às alternativas gabapentina e amitriptilina já disponíveis no SUS?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas e estudos econômicos nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Foi realizada também busca manual na internet e nas referências dos estudos encontrados. Foram selecionadas avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos nove estudos: quatro revisões sistemáticas, um ensaio clínico e quatro estudos econômicos. As revisões sistemáticas que consideraram a eficácia e segurança da pregabalina avaliaram como desfechos a redução na intensidade da dor, a taxa de resposta ao tratamento ($\geq 50\%$ na redução da dor), a impressão do paciente em relação à melhora e eventos adversos. Essas revisões apresentaram resultados a favor da pregabalina, porém em relação ao placebo.

O ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança do medicamento ETNA® mostrou resultados a favor dessa intervenção, porém comparado somente à vitamina B12. Os resultados de custo-efetividade para a pregabalina consideraram como medida de efetividade o número de dias sem dor ou com dor leve, o número de dias com 30% e 50% de redução de dor e QALY (Anos de Vida Ajustados por Qualidade) ganhos. Apenas um estudo de custo-efetividade não favoreceu a pregabalina.

Recomendações: O tratamento da dor neuropática diabética é contemplado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, o qual recomenda o medicamento amitriptilina em monoterapia (primeira escolha) ou a associação desta com gabapentina, em caso de falha terapêutica da monoterapia. As evidências avaliadas neste PTC permitem recomendar (fracamente) a pregabalina em substituição à gabapentina apenas em casos de falha terapêutica dos esquemas citados anteriormente, uma vez que nenhum estudo incluiu comparações diretas entre pregabalina e amitriptilina ou gabapentina, não comprovando haver superioridade terapêutica da tecnologia em relação aos medicamentos já disponíveis no SUS.

Quanto ao ETNA®, a recomendação é contra o seu uso devido à escassez de estudos com evidências de qualidade suficiente para garantir a eficácia e segurança terapêutica dessa intervenção e justificar o gasto.

ABSTRACT

Technologies: Pregabalin and vitamin B12 associated with uridine and cytidine (ETNA®)

Indication: Treatment of diabetic neuropathic pain

Technologies characterization: Pregabalin is an anticonvulsant indicated for the treatment of neuropathic pain in adults. Its mechanism of action is the reduction of calcium influx to regulate transmission of excitatory messages between nerve cells. ETNA® is a combination of vitamin B12, uridine and cytidine nucleotides and it is indicated for the treatment of peripheral nerves diseases.

Question: Are ETNA® and pregabalin safe, effective and cost-effective options in the treatment of diabetic neuropathic pain, regarding the alternatives amitriptyline and gabapentin available at SUS?

Search and analysis of scientific evidence: a search for systematic reviews and economic studies was performed in the databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Manual search was also conducted on the internet and in the references of the studies found. Health Technology Assessments (HTA) have been selected in international agencies and in Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS). Studies published in English, Portuguese or Spanish were selected.

Summary of results of the selected studies: Nine studies were included, four systematic reviews, one clinical trial and four economic studies. Systematic reviews considering efficacy and safety of pregabalin evaluated the following outcomes: reduction in pain intensity, treatment response rate ($\geq 50\%$ on pain reduction), the Patient Global Impression of Change and adverse events. These reviews showed results in favor of pregabalin compared to placebo. The ETNA® Clinical trial showed results in favor of the intervention but compared to vitamin B12 alone. The results of cost-effectiveness for pregabalin considered as a measure of effectiveness the number of days with no pain or mild pain, the number of days with 30% and 50% reduction in pain and QALY gains. Only one cost-effectiveness study has not favored pregabalin.

Recommendations: The treatment for neuropathic pain is contemplated in the therapeutic guideline for chronic disease, which recommends the use of amitriptyline in monotherapy as first choice or its association with gabapentin in cases of therapeutic failure with the monotherapy. The evidences appraised here allow recommending (weakly) the use of pregabalin in replacement of gabapentin only in cases of therapeutic failure of the schemes mentioned above, since no study included direct comparisons between pregabalin and amitriptyline or gabapentin, making it impossible to support the therapeutic superiority of pregabalin compared to other drugs already used in Brazil. The recommendation is against ETNA® use due to lack of studies with sufficient evidence of quality to ensure the efficacy and safety of this intervention and justify the expense.

RESUMEN

Tecnologías: Pregabalina y vitamina B12 asociado a uridina y citidina (ETNA®)

Indicación: Tratamiento de la neuropatía diabética

Caracterización de las tecnologías: La pregabalina es un anticonvulsivo indicado, entre otras cosas, para el tratamiento de la neuropatía diabética en adultos. Su mecanismo de acción es la reducción de la afluencia de calcio para regular la transmisión de mensajes excitatorios entre las células nerviosas. ETNA® es una combinación de vitamina B12 y de nucleótidos de uridina y citidina y está indicado para el tratamiento de enfermedades de los nervios periféricos.

Pregunta: ¿Las intervenciones pregabalina y ETNA® son seguros, eficaces y coste-efectiva en el tratamiento de la neuropatía diabética, en comparación con las alternativas gabapentina y amitriptylina ya disponible en el SUS?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: una búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios económicos se realizó en las bases de datos de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), LILACS y Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Búsqueda manual también se llevó a cabo. Comentarios de las tecnologías de la salud han sido seleccionadas en las agencias internacionales y en la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REBRATS). Se seleccionaron los estudios publicados en inglés, portugués o español.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron nueve estudios, cuatro revisiones sistemáticas, un ensayo clínico y cuatro estudios económicos. Revisiones sistemáticas de eficacia e seguridad de pregabalina encontraron como resultados la reducción de la intensidad del dolor, la tasa de respuesta al tratamiento, la impresión del paciente con respecto a la mejora y los eventos adversos. Estos exámenes mostraron resultados a favor de la pregabalina, pero en relación con el placebo. El ensayo clínico que evaluó la eficacia de la droga ETNA® mostró resultados a favor de la intervención, pero en comparación con la vitamina B12 en monoterapia. Los resultados de coste-efectividad de pregabalina han considerado como una medida de efectividad el número de días sin dolor o dolor leve, el número de días con 30% y 50% de reducción en el dolor y AVAC (años de vida ajustado por calidad). Sólo un estudio de costo-efectividad no ha favorecido la pregabalina.

Recomendaciones: El tratamiento de la neuropatía diabética se contempla en las guías clínicas y terapéuticas del dolor crónico, que recomienda el uso de amitriptylina en monoterapia (primera elección) o asociado con la gabapentina, en caso de fracaso terapéutico con la monoterapia. Las evidencias evaluadas aquí permiten recomendar (débilmente) el uso de pregabalina en el reemplazo de la gabapentina sólo en casos de fracaso terapéutico de los sistemas antes mencionados, ya que ningún estudio incluyó comparaciones directas entre pregabalina y amitriptylina o gabapentina, no probando superioridad terapéutica de la pregabalina en comparación con otros fármacos ya utilizados en Brasil. En cuanto a ETNA, la recomendación es contra su uso debido a la falta de estudios con pruebas de calidad suficiente para garantizar la eficacia y seguridad de esta intervención y justificar el gasto.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO	6
2. PERGUNTA	7
3. INTRODUÇÃO.....	8
3.1 Descrição da condição.....	8
3.2 Descrição das tecnologias avaliadas e das alternativas terapêuticas.....	9
Pregabalina.....	9
ETNA®.....	10
3.3 Estimativa de custo	11
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	12
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	13
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	15
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	17
7.1 Descrição dos estudos.....	17
7.1.1 Pregabalina.....	17
7.1.2 ETNA®	18
7.2 Resultados de eficácia e segurança	20
7.2.1 Redução na intensidade da dor	20
7.2.2 Taxa de resposta ao tratamento	20
7.2.3 Impressão do paciente em relação à melhora/mudança na dor	21
7.2.4 Eventos adversos.....	22
7.3 Resultados de custo-efetividade	24
8. RECOMENDAÇÕES.....	36
REFERÊNCIAS	38
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	41

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia, segurança e custo-efetividade dos medicamentos pregabalina e Vitamina B12 associada à citidina e uridina (ETNA[®]) para tratamento da dor neuropática decorrente de *diabetes mellitus* em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso dos medicamentos pregabalina e ETNA[®] no tratamento de pacientes com dor neuropática diabética.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com <i>diabetes mellitus</i>
Intervenções	Pregabalina e ETNA [®]
Comparação	Placebo Opióides Antidepressivos tricíclicos Inibidores seletivos da receptação de serotonina
Parâmetros	Eficácia, segurança e custo-efetividade
Desfecho (Outcomes)	Redução na intensidade da dor, $\geq 50\%$ na redução da dor, Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança, eventos adversos, número de dias sem dor ou com dor leve, número de dias com 30% e 50% de redução de dor e QALY ganhos

Pergunta: As intervenções pregabalina e ETNA[®] são seguras, eficazes e custo-efetivas no tratamento da dor neuropática diabética, em relação às alternativas gabapentina e amitriptilina já disponíveis no SUS?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Descrição da condição

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada por lesão de fibras nervosas ou células neurais inteiras, causada pela *diabetes mellitus* (WOOLF, 2004). Dentre os sintomas comuns da neuropatia diabética incluem-se dores em queimação, pontadas, parestesia, sensações de frio e calor e hiperestesia (CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE O PÉ DIABÉTICO 2001). A ND pode levar a transtornos tróficos da pele e da estrutura osteoarticular do pé, contribuindo para o desenvolvimento de ulcerações nos pés, chamado de pé diabético (SCHIE, 2005).

A ND acomete mais de 50% dos indivíduos com diabetes, representa 17% de todas as dores crônicas e é uma das formas de dor neuropática mais comum, com uma prevalência de 400/100.000 pessoas-ano (SCHMID, 2007; SCHESTATSKY e NASCIMENTO, 2009; MCQUAY; SMITH; MOORE, 2007). Em estudo realizado na Inglaterra, a incidência de ND foi de 2,8/10.000 pessoas, havendo um aumento conforme a idade e o tempo de estudo (HALL et al., 2013). O crescimento na incidência de ND ao longo do tempo de estudo pode ser devido ao fato de que médicos estão sendo incentivados a perguntar aos pacientes diabéticos sobre sintomas neuropáticos (HALL et al., 2013).

Estudos observaram que a ND acomete majoritariamente homens e indivíduos de idade mais avançada e que o tempo médio de início do diabetes é significativo para o estabelecimento do diagnóstico (SOUZA et al., 2010). Outros fatores de risco para a ND incluem o tabagismo, alcoolismo e hipertensão arterial (GAGLIARDI, 2003).

Aproximadamente 50% das pessoas com *diabetes mellitus* desenvolverão ND após 25 anos de doença (PIRART, 1977). Nos Estados Unidos, entre 3069 indivíduos com diabetes, 50,3% apresentavam ND, gerando um custo anual de \$6000 dólares por pessoa (RITZWOLLER et al., 2009). Considerando-se somente os gastos com farmacoterapia utilizando anticonvulsivantes, o custo anual por paciente foi estimado cerca de \$950 (BARRETT et al., 2007). A ND traz, ainda, impacto negativo para a qualidade de vida dos indivíduos, uma vez que afeta o humor, sono e capacidade de

realizar atividades comuns, como caminhar, trabalhar e relacionar-se com outras pessoas (HOFFMAN; SADOSKY; ALVIR, 2009).

3.2 Descrição das tecnologias avaliadas e das alternativas terapêuticas

O tratamento para a ND é sintomático, não existe cura. Dentre as terapias farmacológicas, inclui-se o uso de antidepressivos tricíclicos (e.g. amitriptilina), opióides (e.g. morfina), anti-inflamatórios e anticonvulsivantes (e.g. gabapentina) (BRANNAGAN, 2003). O uso do antidepressivo duloxetine também está indicado para o tratamento da neuropatia diabética (EMA, 2014; FDA, 2014; HC, 2014; ANVISA, 2014). No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dor Crônica, a primeira escolha para os casos de dor neuropática são os medicamentos antidepressivos tricíclicos. Se não houver resposta ao tratamento, deve ser associada à gabapentina e, se a ausência de resultado persistir, acrescenta-se a morfina (BRASIL, 2012).

Os principais eventos adversos de antidepressivos tricíclicos são sedação, confusão, visão borrada, boca seca, retenção urinária, entre outros. Já para a gabapentina os eventos adversos mais relatados são tontura e sonolência (ROBINSON-PAPP E SIMPSON, 2007).

Estudos têm demonstrado que a glicemia controlada pode reduzir a neuropatia e sendo considerada uma estratégia bem sucedida (NASCIMENTO, 2004). Segundo consta no Projeto Diretrizes para ND, o tratamento cirúrgico é complemento da terapêutica clínica e é indicado aos pacientes com sinais de compressão localizados de nervos. A descompressão cirúrgica demonstrou bons resultados em pacientes com síndrome do túnel do carpo resistentes ao tratamento clínico (MOREIRA et al., 2005). Outras alternativas incluem a acupuntura e aplicação de capsaicina tópica, ambas com resultados satisfatórios em alguns estudos (MOREIRA et al., 2005).

Pregabalina

A pregabalina (medicamento referência: Lyrica®) é um anticonvulsivante indicado, entre outros, para o tratamento da dor neuropática em adultos. Seu mecanismo de

ação é a redução do influxo de cálcio para regular a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. A pregabalina possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na forma de cápsulas de 75mg e 150mg. Em 2004, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA) para uso na ND nos Estados Unidos e Europa (QUILICI et al., 2009; FDA, 2014).

Após uma semana de tratamento, a dose recomendada para o tratamento de dor neuropática é de 300mg/dia, dividido em duas doses (LYRICA, 2014). As reações adversas mais associadas ao uso de pregabalina são tontura, visão borrada, boca seca, sonolência e edema (ZACCARA et al., 2011).

ETNA®

O medicamento ETNA® (fosfato dissódico de citidina + trifosfato trissódico de uridina + acetato de hidroxibalamina) é indicado para o tratamento de doenças dos nervos periféricos (ETNA, 2001). O ETNA® é produzido por laboratório brasileiro e possui registro na ANVISA nas formas farmacêuticas de cápsula e injetável, não havendo registro em agências de outros países, como Estados Unidos, Canadá, Japão e países europeus.

Estudos sugerem que a vitamina B12 ou seus derivados têm efeitos benéficos na dor e parestesia causadas pela neuropatia diabética (SUN; LAI; LU, 2005). A inclusão de nucleotídeos como a uridina e citidina promove um aumento no nível de proteínas neuríticas, uma vez que integram vias metabólicas de síntese da bainha de mielina e atuam como precursores do RNA neuronal, melhorando a velocidade de condução do nervo (ALBERGHINA; VIOLA; GIUFFRIDA, 1984).

A dose recomendada para neuropatia diabética é de uma cápsula três vezes ao dia, durante 180 dias. Não há recomendações especiais para o uso em grupos de risco. Para a forma farmacêutica injetável há evidência de risco para o feto humano. Devido à semelhança estrutural, ETNA® pode interagir por mecanismo de competição com alguns antivirais análogos dos nucleosídeos (e.g. aciclovir e zidovudina), o que reduziria a ação do ETNA®. Ensaios clínicos que utilizaram a combinação de vitamina B12,

uridina e citidina para neuropatia diabética e anemia não observaram eventos adversos graves, uma vez que esses nucleotídeos estão naturalmente presentes no organismo humano (GOLDBERG et al., 2009; NUNES et al., 2008).

3.3 Estimativa de custo

Para estimar o custo do tratamento com pregabalina, ETNA® e demais opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento da neuropatia diabética, foi utilizada a média ponderada dos preços por unidade de fornecimento (comprimido ou cápsula) registrada no Banco de Preços em Saúde e, para o cálculo do custo mensal, considerou-se o esquema terapêutico e o modo de usar para cada indicação, bem como a apresentação farmacêutica (Quadro 2).

Quadro 2. Comparação entre o custo das alternativas terapêuticas

Medicamento	Preço por comprimido/cápsula ¹	Custo estimado do tratamento mensal ¹
Tecnologias avaliadas		
ETNA®	R\$1,67 ²	R\$150,30 ²
Pregabalina 75mg	R\$1,26	R\$151,20
Alternativas disponíveis no SUS		
Gabapentina 300mg	R\$0,36	R\$32,4
Amitriptilina 25mg	R\$0,06	R\$3,60

¹ Preços obtidos em consulta realizada ao Banco de Preços em Saúde, considerou-se a média ponderada dos preços dos diversos fornecedores. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf> (Acesso restrito)

² Não foi utilizada a média ponderada uma vez que esta considerava a forma injetável do medicamento, elevando a média de preço.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas e estudos econômicos em 02/04/2014 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Tabela 1). Foi realizada também busca manual na internet e nas referências dos estudos encontrados.

Tabela 1. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 02/04/2014.

Bases de dados eletrônica	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	(MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees OR MeSH descriptor: [Nervous System Diseases] explode all trees OR neuropathy or diabetic neuropathy or polyneuropathy or diabetic polyneuropathy or diabetes neuralgia or nerve diseases (Word variations have been searched)) AND (MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees diabetes or diabetes mellitus (Word variations have been searched)) AND (MeSH descriptor: [Lidocaine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Cytidine Triphosphate] explode all trees OR MeSH descriptor: [Cytidine] explode all trees OR MeSH descriptor: [Uracil Nucleotides] explode all trees OR MeSH descriptor: [Uridine] explode all trees OR Lyrica OR Pregabalin OR ETNA OR lidocaine OR uridine OR cytidine OR hydroxycobalamine)
Medline (via Pubmed)	(((((diabetic neuralgia[MeSH Terms]) OR diabetic neuralgias[MeSH Terms]) OR neuropathic pain[MeSH Terms]) OR diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR (Diabetic neuralgia OR Neuropathic pain OR Diabetes OR diabetes mellitus)) OR (((((asymmetric diabetic proximal motor neuropathy[MeSH Terms]) OR autonomic neuropathy, diabetic[MeSH Terms]) OR asymmetric polyneuropathies, diabetic[MeSH Terms]) OR asymmetric polyneuropathy, diabetic[MeSH Terms]) OR autonomic neuropathies, diabetic[MeSH Terms]) OR (Neuropathy OR diabetic neuropathy OR polyneuropathy OR diabetic polyneuropathy OR Diabetes OR nerves))) AND (((lidocaine[MeSH Terms]) OR hydrochloride, lidocaine[MeSH Terms]) OR lidocaine hydrochloride[MeSH Terms]) OR (Lyrica OR pregabalin OR ETNA OR lidocaine hydrochloride OR uridine disodium phosphate OR cytidine trisodium triphosphate OR hydroxycobalamin[MeSH Terms])) AND (Review[ptyp] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))
Lilacs	EX C10.668.829.300\$ OR EX C19.246.099.937 OR NEUROPATIA DIABÉTICA OR NEUROPATIA DIABETICA OR DIABETIC NEUROPATHY AND LYRICA OR PREGABALINA OR PREGABALIN OR ETNA OR EX D03.383.742.686.850\$ OR EX D13.695.740.850\$ OR EX D13.695.827.819\$ OR EX D03.383.742.686.850.600\$ OR EX D13.695.740.850.600\$ OR EX D13.695.827.919.600\$ OR FOSFATO DISSÓDICO DE URIDINA OR URIDINA OR URUDINE OR EX D03.383.742.680.245\$ OR EX D13.570.685.245\$ OR EX D13.570.800.286\$ OR TRIFOSFATO TRISSÓDICO DE CITIDINA OR CITIDINA OR CITIDINE OR EX D03.383.129.578.840.437.777.560\$ OR EX D03.549.909.437.777.560\$ OR EX D04.345.783.437.777.560\$ OR HIDROXICOBALAMINA OR HYDROXICOBALAMIN AND EX C18.452.394.750\$ OR EX C19.246 OR DIABETES OR DIABETES MELLITUS
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	(MeSH DESCRIPTOR Diabetic Neuropathies EXPLODE ALL TREES) OR (Neuropathy OR diabetic neuropathy OR polyneuropathy or Diabetic polyneuropathy OR neuralgia OR diabetic Neuralgia OR nerve disorder*) AND (MeSH DESCRIPTOR Lidocaine EXPLODE ALL TREES) OR (Lyrica OR pregabalin OR ETNA OR uridine OR cytidine OR lidocaine OR hydroxycobalamine) OR (MeSH DESCRIPTOR Lidocaine EXPLODE ALL TREES) AND (MeSH DESCRIPTOR Lidocaine EXPLODE ALL TREES) OR (Lyrica OR pregabalin OR ETNA OR uridine OR cytidine OR lidocaine OR hydroxycobalamine)

Uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada no site da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e nos sites de agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com ou sem metanálise que avaliassem o uso de pregabalina ou ETNA[®] no tratamento de indivíduos com neuropatia diabética comparados ao placebo ou a terapias alternativas (outros anticonvulsivantes, antidepressivos, anestésicos, etc). Na ausência de revisões sistemáticas, foram selecionados ensaios clínicos randomizados.

Os critérios de exclusão foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos) e tipo de pacientes (pacientes com outras condições de saúde que não neuropatia associada ao *diabetes mellitus*).

Na estratégia de busca das revisões sistemáticas não houve restrição ao ano de publicação, nem de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português. Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicata e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos, resumos e textos completos (**Figura 1**).

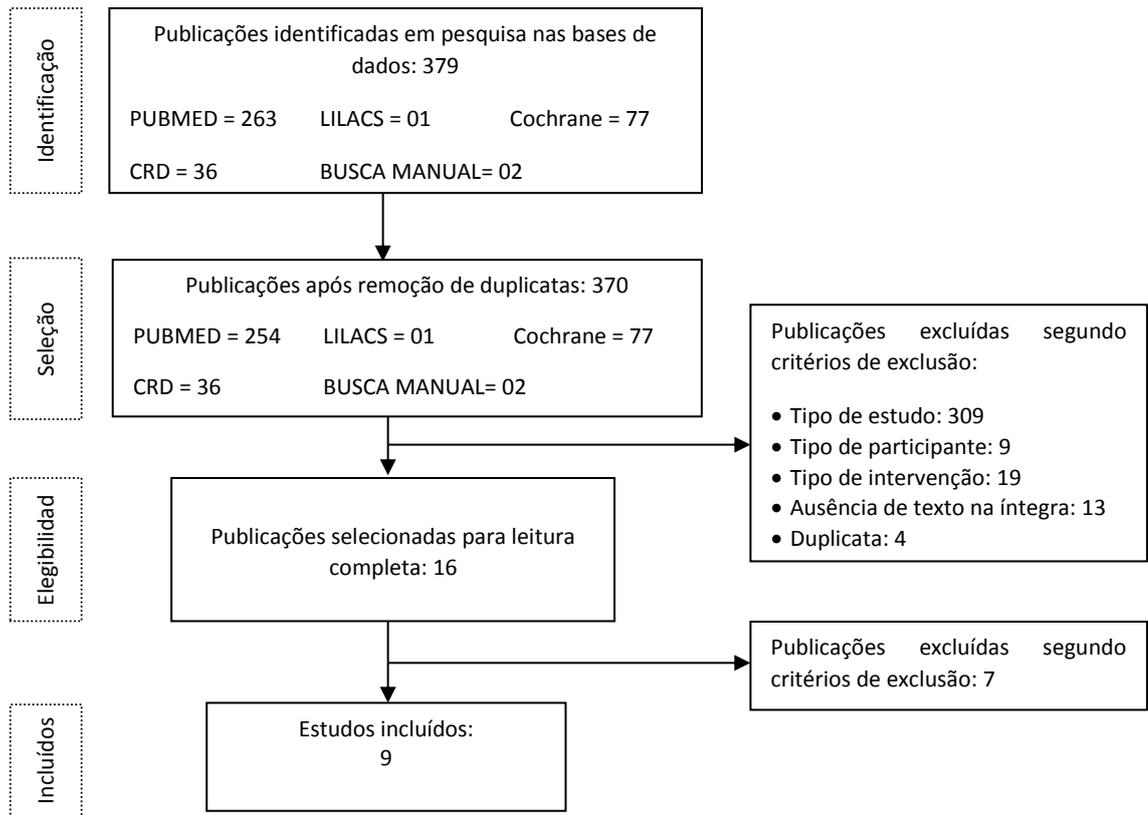


Figura 1. Diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no Quadro 3 e do ensaio clínico no Quadro 4. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a redução na intensidade da dor.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados, metodologia reprodutível e análise de evidência direta. Três revisões apresentaram análise de qualidade dos estudos incluídos (escala de Jadad) e a maioria dos estudos teve boa qualidade (Jadad \geq 3) (GUTIERREZ-ALVARES *et al.*, 2007; HURLEY *et al.*, 2008; MESHKINI *et al.*, 2012). Apenas Gutierrez-Alvares *et al.* (2007) apresentou o gráfico de funil para análise de viés de publicação. Todas as revisões geraram uma recomendação fraca a favor da tecnologia pregabalina.

A qualidade da evidência do ensaio clínico incluído mostrou-se baixa devido à presença de limitações como o não seguimento do princípio de intenção de tratar na análise, o curto período de seguimento e a ausência de declaração de potenciais conflitos de interesse. O nível de recomendação foi, portanto, fraco contra a tecnologia ETNA®.

Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS*/ Estudo	Meshkini <i>et al.</i> , 2012	Quilici <i>et al.</i> , 2009	Hurley <i>et al.</i> , 2008	Gutierrez-Alvarez <i>et al.</i> , 2007
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Não	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Não	Sim
Qualidade da evidência	B	C	C	B
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

Quadro 4. Parâmetros para avaliação da qualidade do ensaio clínico incluído

ITENS*/ Estudo	Goldberg <i>et al.</i> , 2009
O estudo apresenta limitações importantes?	Sim
Evidência direta?	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim
Inconsistência?	Não
Os desfechos apresentados são relevantes clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não
Qualidade da evidência	C
Nível de recomendação	↓?

*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1 Descrição dos estudos

7.1.1 Pregabalina

Para a avaliação da pregabalina foram incluídas quatro revisões sistemáticas (GUTIERREZ-ALVARES et al., 2007; HURLEY et al., 2008; MESHKINI et al., 2012; QUILICI et al., 2009) e cinco estudos de custo-efetividade (ATHANASAKIS et al., 2013; O'CONNOR et al., 2008; SALAS-CANSADO et al., 2012; TARRIDE et al., 2006, MESHKINI et al., 2012).

Meshkini et al. (2012) desenvolveram uma revisão sistemática de 1965 a 2012 para investigar a eficácia e o custo-efetividade da pregabalina no tratamento da neuropatia diabética. Os autores incluíram cinco artigos, todos ECR multicêntricos e avaliando a eficácia da pregabalina em comparação com placebo. A duração dos estudos incluídos variou de quatro a 13 semanas e as doses utilizadas de 75 a 600mg/dia. Os autores não realizaram metanálise e os resultados foram apresentados por dose de pregabalina.

Quilici et al. (2009) realizaram revisão sistemática e metanálise com busca até janeiro de 2005. Incluíram 11 ECR comparando medicamentos licenciados para o tratamento de ND, duloxetina (3), pregabalina (6) e gabapentina (2), com placebo, sendo que sete ainda não haviam sido publicados. Nas metanálises foram feitas comparações diretas, entre cada medicamento comparado a placebo, e indiretas, comparando a duloxetina com pregabalina ou gabapentina, usando o placebo como comparador comum. Os estudos de pregabalina tiveram duração de cinco a 12 semanas, enquanto que todos os estudos de duloxetina duraram 12 semanas.

Hurley et al. (2008) conduziram uma busca sistemática de 1966 a julho de 2007 sobre o uso de pregabalina na dor neuropática associada ao diabetes. Foram incluídos 3 ECR na metanálise comparando pregabalina e placebo em relação à eficácia. A duração dos estudos incluídos variou de cinco a oito semanas e as doses utilizadas de 75 a 600mg/dia. Nenhuma análise demonstrou heterogeneidade entre os estudos.

Gutierrez-Alvarez et al. (2007) desenvolveram uma revisão sistemática, incluindo artigos desde 1966 até setembro de 2005 para determinar qual medicamento anticonvulsivante apresenta o melhor efeito analgésico no tratamento de neuropatia diabética. Foram incluídos 15 ECR, sendo que seis deles avaliaram a pregabalina *versus* placebo, com duração de cinco a 12 semanas.

7.1.2 ETNA®

Para a avaliação do medicamento ETNA® o maior nível de evidência encontrado foi um ensaio clínico randomizado de eficácia e segurança para o tratamento de neuropatia (GOLDBERG et al., 2009) e não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse seu custo-efetividade.

Goldberg et al. (2009) conduziram um ECR com 80 pacientes adultos pelo tempo de acompanhamento de 30 dias. O grupo de intervenção (n=40) recebeu o tratamento oral com a combinação correspondente ao medicamento ETNA® de vitamina B12 e nucleotídeos (dose diária: 9mg uridina, 15mg citidina, 6mg hidroxocobalamina) e o grupo controle (n=40) recebeu o tratamento oral somente com a vitamina B12 (dose diária: 6mg hidroxocobalamina). A alocação nos grupos de tratamento foi feita em duplo-cego. Os dados foram coletados em três momentos: pré-tratamento (basal), 15 dias de tratamento e 30 dias de tratamento.

Um resumo dos resultados dos estudos incluídos para ambas as tecnologias foi esquematizado na tabela 2.

Tabela 2. Tabela resumo dos resultados dos principais desfechos de eficácia, segurança e custo-efetividade avaliados

Tecnologia avaliada	Estudo	Comparação	Principais desfechos				Custo-efetividade
			Eficácia		Segurança		
			Redução na intensidade da dor	Taxa de resposta (≥50% na redução da dor)	Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança	Eventos Adversos	
Pregabalina	Athanasakis et al, 2013		-	-	-	-	Favoreceu PGB
	Meshkini et al., 2012	PGB vs. Placebo	Favoreceu PGB*	-	-	-	Favoreceu PGB
	Salas-Cansado et al, 2012		-	-	-	-	Favoreceu PGB
	Quilici et al., 2009	PGB vs. Placebo PGB vs. Duloxetina	Favoreceu PGB NS	Favoreceu PGB NS	Favoreceu PGB NS	Favoreceu placebo Favoreceu duloxetina	-
	Hurley et al., 2008	PGB vs. Placebo	Favoreceu PGB	Favoreceu PGB	Favoreceu PGB	Favoreceu placebo	-
	O'Connor et al, 2008		-	-	-	-	Favoreceu desipramida
	Gutierrez-Alvarez et al., 2007	PGB vs. Placebo	Favoreceu PGB	Favoreceu PGB	-	-	-
	Tarride et al, 2006		-	-	-	-	Favoreceu PGB
ETNA [®]	Goldberg et al., 2009	B12 + nucleotídeos vs. B12	Favoreceu ETNA [®]	-	Favoreceu ETNA [®]	Favoreceu vit. B12	-

NS: estatisticamente não significante; PGB: pregabalina

*Apenas nas doses 300 e 600mg/dia

7.2 Resultados de eficácia e segurança

Os resultados de eficácia e segurança de revisões sistemáticas estão detalhados na tabela 3. A seguir, os resultados foram descritos segundo o desfecho avaliado.

7.2.1 Redução na intensidade da dor

Nas revisões incluídas, a intensidade da dor foi acessada por meio de uma escala de 10 pontos, variando de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível). Cinco estudos avaliaram esse desfecho e todos favoreceram a tecnologia avaliada.

Na revisão de Meshkini et al. (2012) três dos estudos incluídos utilizaram doses de pregabalina de 75 a 150mg/dia e nenhum deles mostrou significância na redução da dor, comparado com o placebo. Quatro artigos utilizaram doses de 300mg/dia e três encontraram redução significativa na intensidade da dor, assim como os artigos que usaram doses de 600mg/dia.

Na metanálise de Quilici et al. (2009) a pregabalina mostrou-se mais efetiva que o placebo ($p < 0,001$) para redução na intensidade da dor e não houve diferença estatística quando comparada com a duloxetina.

A redução média na intensidade da dor favoreceu o uso de pregabalina quando comparada ao placebo, na metanálise de Hurley et al. (2008). O mesmo ocorreu na revisão de Gutierrez-Alvarez et al. (2007), na qual todos os seis estudos avaliando pregabalina mostraram associação significativa entre redução da dor e uso deste medicamento.

Em relação ao medicamento ETNA[®], Goldberg et al. (2009) observaram uma redução de 64% no grupo de intervenção vs. 29% no grupo controle ($p < 0,0001$) em 30 dias de tratamento.

7.2.2 Taxa de resposta ao tratamento

Este desfecho caracteriza-se pela porcentagem de participantes que atingiram pelo menos 50% de redução na intensidade da dor durante o período do estudo e é calculado com base no *score* obtido por meio do desfecho anterior (redução na

intensidade da dor). Três estudos avaliaram esse desfecho e todos favoreceram a pregabalina comparado ao placebo.

No estudo de Quilici et al. (2009) a pregabalina apresentou maior eficácia que o placebo em relação à redução de 50% ou mais na intensidade da dor ($p < 0,001$) e não houve diferença estatística quando comparada com a duloxetina.

Na revisão de Hurley et al. (2008), pacientes recebendo pregabalina apresentaram maior probabilidade de atingir 50% de redução na intensidade da dor (RR=4,05; (3,01 – 5,46). Em Gutierrez-Alvarez et al. (2007), quatro estudos reportaram esse tipo de desfecho e os quatro apresentaram significância estatística favorecendo a pregabalina.

7.2.3 Impressão do paciente em relação à melhora/mudança na dor

A Impressão Global do Paciente, uma escala de sete pontos que descreve as impressões dos pacientes em relação à mudança na dor, variando de “melhorou muito” a “piorou muito”, foi avaliada em três estudos e todos favoreceram a tecnologia avaliada.

No estudo de Quilici et al. (2009) a impressão do paciente em relação à melhora ou mudança na dor foi significativamente maior para a pregabalina, tanto em comparação com o placebo, como em comparação com a duloxetina.

Hurley et al. (2008) observaram que pacientes tratados com pregabalina tiveram maior probabilidade de avaliar a própria dor neuropática como melhor (RR= 1,45; 1,26 - 1,67).

Goldberg et al. (2009) observaram que o *score* de impressão do paciente em relação à melhora na dor aumentou significativamente do pré-tratamento ao 30º dia de tratamento no grupo que recebeu a combinação do ETNA® ($p < 0,0001$). Em comparação com o grupo controle, o *score* também foi maior ($p < 0,0001$), favorecendo a combinação.

7.2.4 Eventos adversos

Todos os estudos que reportaram eventos adversos **desfavoreceram** as tecnologias avaliadas, mostrando evidências contra seu uso.

Tonteira e sonolência estiveram associadas ao uso de pregabalina no estudo de Quilici et al. (2009), quando comparada ao placebo. Na comparação entre pregabalina e duloxetina, a tonteira também esteve associada ao primeiro medicamento.

No estudo de Hurley et al. (2008), a pregabalina esteve associada, novamente, à ocorrência de tonteira, sonolência e edema. A proporção de eventos adversos aumentou com o aumento da dose de pregabalina.

Os principais eventos adversos reportados com o uso da combinação do ETNA[®] foram náuseas e constipação. No grupo que recebeu a combinação, 30% dos participantes apresentaram algum evento adverso, contra 2,5% no grupo controle. Os eventos foram considerados de brando a moderado e a maioria foi solucionada durante o estudo.

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas para pregabalina. *Continua*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Meshkini et al., 2012	Revisão sistemática	Redução na intensidade da dor Θ =diferença média na intensidade da dor entre PGB e placebo (valor negativo favorece PGB)	<u>75 e 150mg/dia (3 estudos):</u> Θ =-0,15 (-0,76; 0,46). NS
	Pacientes com neuropatia diabética		Θ =-0,44 (-1,08; 0,20). NS
	5 estudos ECR		Θ =-0,33 (-0,94; 0,28). NS
	Pregabalina vs. Placebo		<u>300mg/dia (4 estudos):</u> Θ =-1,26 (-1,86; -0,65). Favorece PGB Θ =-1,47 (-2,19; -0,75). Favorece PGB Θ =-0,63 (-1,09; -0,17). Favorece PGB Θ =-0,18 (-0,79; 0,43). NS
			<u>600mg/dia (4 estudos):</u> Θ =-1,26 (-1,89; -0,64). Favorece PGB Θ =-1,45 (-2,06; -0,85). Favorece PGB Θ =-0,74 (-1,39; -0,09). Favorece PGB Θ =-0,97 (-1,58; -0,36). Favorece PGB
Limitações: análise de eficácia pouco aprofundada. Não apresenta dados agrupados (<i>pooled results</i>)			

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas para pregabalina. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Quilici et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise Pacientes com neuropatia diabética 11 estudos ECR Duloxetina (n=679) vs. Placebo (n=339) Pregabalina (n=988) vs. Placebo (n=478)	Redução na intensidade da dor	$\Theta = -0,90 (-1,23; -0,57)$. Favorece PGB
		$\Theta =$ diferença absoluta na intensidade da dor entre PGB e placebo (valor negativo favorece PGB)	$\delta = -0,25 (-0,67; 0,16)$. NS
		$\delta =$ diferença média no efeito entre DLX e PGB (valor positivo favorece PGB)	
		Taxa de resposta ao tratamento	$\Theta = 0,84 (0,52; 1,16)$. Favorece PGB
		$\Theta =$ log-odds ratio entre PGB e placebo (valor positivo favorece PGB)	$\delta = 0,03 (-0,39; 0,45)$. NS
		$\delta =$ diferença média no efeito entre DLX e PGB (valor negativo favorece PGB)	
		Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança	$\Theta = -1,29 (-1,72; -0,86)$. Favorece PGB
		$\Theta =$ log-odds ratio entre PGB e placebo (valor negativo favorece PGB)	$\delta = 0,54 (0,02; 1,06)$. Favorece PGB
		$\delta =$ diferença média no efeito entre DLX e PGB (valor positivo favorece PGB)	
		Eventos adversos	
$\Theta =$ log-odds ratio entre PGB e placebo (valor negativo favorece PGB)		<u>Diarreia:</u> $\Theta = -0,66 (-1,73; 0,41)$. NS $\delta = 0,89 (-0,41; 2,18)$. NS	
$\delta =$ diferença média no efeito entre DLX e PGB (valor positivo favorece PGB)		<u>Tonteira:</u> $\Theta = 1,90 (1,31; 2,49)$. Favorece placebo $\delta = -1,08 (-1,90; -0,32)$. Favorece DLX	
		<u>Dor de cabeça:</u> $\Theta = -0,22 (-0,82; 0,39)$. NS $\delta = 0,70 (-0,08; 1,46)$. NS	
		<u>Sonolência:</u> $\Theta = 2,06 (1,36; 2,76)$ Favorece placebo $\delta = -0,55 (-1,46; 0,33)$, NS	

Limitações: Poucos ECR foram incluídos na metanálise e com tempos de acompanhamento diferentes, que não foram discriminados. Não foi apresentada análise de qualidade dos estudos incluídos.

Tabela 3. Resultados das revisões sistemáticas para pregabalina. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Hurley et al., 2008	Revisão sistemática com metanálise Pacientes com neuropatia diabética 3 estudos ECR Pregabalina (n=476) vs. Placebo (n=252)	Redução na intensidade da dor Θ=diferença média na intensidade da dor entre PGB e placebo (valor positivo favorece PGB)	Θ=1,15 (0,81; 1,49). Favorece PGB
		Taxa de resposta ao tratamento	RR=4,05 (3,01; 5,46). Favorece PGB
		Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança	RR=1,45 (1,26; 1,67). Favorece PGB
		Eventos adversos	Tonteira: RR=0,22 (0,12; 0,41) Sonolência: RR=0,21 (0,11; 0,42) Edema: RR=0,31 (0,14; 0,69)
			Favorece placebo

Limitações: utiliza estudos com tempos de acompanhamento e doses diferentes na mesma metanálise.

Gutierrez-Alvarez et al., 2007	Revisão sistemática Pacientes com neuropatia diabética 6 estudos ECR Pregabalina vs. Placebo	Redução na intensidade da dor (dicotômica)	Todos os seis estudos avaliando pregabalina mostraram associação entre redução da dor e uso de pregabalina (RR variou de 1,59 a 4,60, com p<0,05 em todos os estudos)
		Taxa de resposta ao tratamento (dicotômica)	Quatro estudos reportaram esse desfecho e os quatro apresentaram significância estatística favorecendo a pregabalina (RR variou de 2,61 a 4,60)

Limitações: diferentes medicamentos (intervenções) na mesma metanálise

DLX: duloxetine; ECR: ensaio clínico randomizado; NS: estatisticamente não significante; PGB: pregabalina; RR: risco relativo

7.3 Resultados de custo-efetividade

Os resultados de custo-efetividade estão sumarizados no Quadro 5. Foram consideradas como medida de efetividade: 1) número de dias sem dor ou com dor leve; 2) número de dias com 30% e 50% de redução de dor; 3) QALY (Anos de Vida Ajustados por Qualidade) ganhos.

Dos cinco estudos incluídos, realizados na Grécia, Canadá, Espanha, Irã e EUA os custos considerados na análise diferiram entre os estudos e quatro favoreceram o uso de pregabalina.

Os estudos de Athanasakis et al, 2013 e Tarride et al, 2006 consideraram todos os custos diretos associados a terapia com pregabalina e gabentina, incluindo cuidado primário, visitas ao especialista, testes diagnósticos e outras intervenções. O estudo de Salas-Cansado et al, 2012 considerou custos diretos e indiretos em sua análise. Os estudo de Meshkini et al, 2012 e O'Connor et al, 2008 consideraram apenas o custo do medicamento (pregabalina) como forma de custo direto.

Quanto a efetividade, o estudo de O'Connor et al, 2008, o qual apresentou qualidade considerável, não obteve resultados favoráveis à pregabalina, sendo que os resultados dos demais estudos apontaram para a adoção da pregabalina. É importante ressaltar que, apesar desses estudos terem apontado a pregabalina como alternativa custo-efetiva, não houve estudos de comparação direta entre os medicamentos, sendo utilizadas populações hipotéticas e dados de estudos observacionais. Outro fator importante está no fato dos limiares adotados serem elevados e poderem contribuir para a classificação da pregabalina como alternativa mais custo-efetiva.

Tarride et al. (2006) utilizando análise de Markov na perspectiva do Sistema de Saúde Canadense comparou pregabalina em dosagem média de 372 mg/dia com gabapentina 2400 mg/dia. Para tanto foram consideradas duas coortes hipotéticas de 1000 pacientes cada (uma com pacientes com dor neuropática diabética e outra com paciente com dor neuropática pós-herpes). O tempo considerado na simulação foi de 12 semanas e baseado em resultados de ensaios clínicos randomizados. O estudo avaliou custos, dias esperados sem dor ou com dor leve e número de QALY ganhos.

O estudo sugere que, utilizando como medida de efetividade as variáveis dias sem dor ou com dor leve e número de QALY ganhos, a pregabalina mostrou-se mais efetiva e barata que a gabapentina. No entanto, o estudo não definiu limiares de custo e a população foi baseada em dados hipotéticos.

O'Connor et al. (2008) utilizando um modelo de árvore de decisão comparou a eficácia, custos e custo-efetividade entre desipramina 100 mg/dia, gabapentina 800 mg/3x dia (2400 mg/dia), pregabalina 100 mg/3x dia (300 mg/dia) e duloxetina 60 mg/dia. Foi adotada a perspectiva do governo americano e considerados apenas

custos diretos. As avaliações foram projetadas para um horizonte temporal de 3 meses, no caso inicial, e de 1 mês e 6 meses na análise de sensibilidade.

Estimativas de efetividade do tratamento, probabilidade de eventos adversos e medidas de utilidade foram identificados por meio de busca na literatura, especificamente, na base de dados PubMed. Foram avaliados artigos publicados antes de agosto de 2007. Foram procurados ECR em revisões sistemáticas recentes. Além disso, foram procuradas revisões da “Food and Drug Administration” sobre a pregabalina e a duloxetina, para avaliar ensaios clínicos não publicados para esses medicamentos. No total foram encontrados 18 ECR. Todos os ECR avaliados nesse estudo apresentaram um escore mínimo de 3 na escala de Jadad (baixa probabilidade de viés).

A população alvo do estudo consistiu de pacientes com dor neuropática diabética associada a dor moderada ou grave, mas sem desordens cardíacas ou infarto do miocárdio recente, porque essas condições têm sido consideradas contraindicações do uso de antidepressivos tricíclicos (Desipramina).

A probabilidade de alívio adequado da dor foi considerada equivalente entre dois resultados: 1) relato subjetivo de pacientes de “moderado” ou “melhor” (para a desipramina e dois ECR de gabapentina); 2) “elevada melhora” ou “melhor” na escala de Impressão Global de Mudança pelo Paciente (PGIC) (para a pregabalina, duloxetina e quatro ECRs de gabapentina).

A probabilidade de desenvolver eventos adversos também foi analisada nesse estudo. No entanto, apenas um estudo de gabapentina e outro de pregabalina avaliaram a proporção de indivíduos que apresentaram algum evento adverso. Dessa forma, essas estimativas foram consideradas incertas e, na análise de sensibilidade, foi permitido que a faixa de probabilidade para eventos adversos variasse 15% para mais ou para menos. Para os propósitos desse estudo considerou-se que a desipramina, como antidepressivo tricíclico, apresentou duas vezes mais chance de ocorrência de infarto do miocárdio (evento adverso grave). Para os demais medicamentos avaliados, a probabilidade de ocorrência de evento adverso grave foi considerada igual a zero.

As medidas de utilidade no cenário inicial, associadas com diferentes estados de dor foram retiradas de um estudo transversal com 255 pacientes com dor neuropática diabética, realizado nos EUA; as utilidades foram retiradas do instrumento EQ-5D, usando os valores do Reino Unido.

Os resultados do estudo sugerem que desipramina e duloxetina, quando administradas na dose de 60 mg/dia promovem melhoras da dor neuropática diabética superiores a gabapentina e a pregabalina.

Athanasakis et al. (2013) usou modelo de Markov para simular a intensidade de dor diária de cada paciente, e para o cálculo estocástico dos resultados, levando em consideração as intervenções médicas e a efetividade de cada tratamento. Foi considerada a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Grécia e avaliados pacientes com dor neuropática diabética (DPN) e dor neuropática pós-herpes (PHN), em análises separadas. Esse estudo comparou a pregabalina em dose média diária de 457 mg com a gabapentina com dose média de 2400 mg/dia, usando uma coorte hipotética de 1000 pacientes. Cada paciente foi alocado de forma aleatória de acordo com uma faixa de dor pré-tratamento, a qual foi retirada da distribuição usual de dor em um ECR de pacientes com dor neuropática em uso de pregabalina. Esse estudo avaliou, como desfecho primário, o número de dias sem dor ou com dor leve, mas avaliou também o número de dias com 30% e 50% de redução da dor inicial e quantidade de QALY ganhos.

O estudo mostrou que o custo do tratamento medicamentoso por paciente foi superior no grupo da pregabalina quando comparado com o grupo de gabapentina durante o período de 12 semanas. Esse estudo concluiu que a pregabalina é uma intervenção custo-efetiva se comparada à gabapentina. No entanto foi usado limiar de disposição a pagar elevado (€ 30.000/QALY), o que pode permitir a incorporação do medicamento diante de sua eficácia com uma permissividade maior, ou seja, esse patamar elevado de custo permite classificar, mais facilmente, um medicamento como custo-efetivo. Além do mais, o padrão de limiar para Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) estabelecido pela Organização Mundial da Saúde e adotado no

estudo de Athanasakis e colaboradores pode ser permissivo e facilitar a classificação de uma intervenção como sendo de baixo custo, pois considera intervenções nas quais a RCEI é inferior a três vezes o PIB nacional per capita, o que seria, de acordo com o PIB de 2012, o valor expressivo de R\$ 67.206,00 (BRASIL, 2014).

Salas-Cansado et al. (2012) usaram o modelo de árvore de decisão desenvolvido, especificamente, para o propósito de sua análise e compararam pregabalina com antidepressivos, opióides, anticonvulsivantes, outros analgésicos não narcóticos e outros (cuidado usual).

As informações referentes aos pacientes foram extraídas a partir de um estudo prospectivo observacional de 12 semanas, realizado para verificar os custos relacionados à dor neuropática. Os pacientes virgens de tratamento com pregabalina receberam cuidado usual ou pregabalina e foram pareados, na proporção de 1:1, por idade, sexo, intensidade da dor, e estado de refratário ao tratamento anterior. Paciente refratário ao tratamento analgésico deveria ter pontuação > 40 em uma escala visual analógica de dor de 100 mm, depois de receber analgésicos em doses recomendadas. Foram adotadas perspectivas do Sistema Nacional de Saúde espanhol e da sociedade.

Apesar dos custos de aquisição do medicamento serem maiores para a pregabalina, os custos totais e com despesas de saúde efetuados foram semelhantes em ambos os grupos; €1335 ± 1302 vs. €1387 ± 1489 (p=0,587) e €529 ± 438 vs €560 ± 672 (p=0,628), gerando RCEI dominante para ambos os custos totais e de cuidados de saúde no cenário inicial (€ 17.268 e € 6508, respectivamente). Este estudo utilizou como limiar de custo incremental valores menores que € 30.000.

Este estudo sugere que a pregabalina é mais custo-efetiva que a gabapentina. No entanto também foi utilizado limiar de disposição a pagar elevado (€ 30.000/QALY) que pode permitir, mais facilmente a classificação da droga como custo-efetiva, sendo esse um padrão de corte não utilizado no Brasil.

Meshkini et al. (2012) realizou uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados já publicados. Os estudos deveriam estar em língua inglesa e ter valor igual ou superior a 3 na escala de Jadah, o que indica que os estudos têm qualidade.

O estudo avaliou a relação custo-efetividade comparando pregabalina nas doses de 75 mg/dia, 150 mg/dia, 300 mg/dia e 600 mg/dia com placebo em cinco ensaios clínicos randomizados. Somente foram considerados na análise final os custos diretos e para a tomada de preços de medicamentos genéricos e de marca, foram consideradas as combinações mais caras e mais baratas (extremos) das dosagens disponíveis no Irã. Não foi descrita, especificamente, a perspectiva do estudo, porém na introdução são citados o Governo Iraniano e a política nacional de medicamentos desse país. Os resultados de efetividade avaliados nesse estudo foram a diferença média na escala de dor, compreendido o período entre o início e o fim dos ensaios clínicos, além da porcentagem de pacientes com redução de mais de 30 e 50 % na escala de dor durante o período do estudo.

As RCEIs foram comparadas para avaliar se o tratamento de dor neuropática diabética com diferentes doses é (i) altamente custo-efetivo (quando a RCEI < PIB *per capita*), (ii) custo-efetivo ($1 \text{ PIB } per \text{ capita} < RCEI < 3 \text{ PIB } per \text{ capita}$), ou (iii) não custo-efetivo (RCEI > 3 PIB *per capita*), uma vez que não há nenhum limite exato calculado para Irã, sendo o PIB *per capita* deste país de 5608 USD com base em estatísticas de 2010.

Essa revisão mostrou que a pregabalina nas doses de 75 e 150 mg/dia não apresentou eficácia significativa quanto ao valor médio de dor a partir do início do estudo, se comparada ao placebo. Dessa forma, não foi calculado RCEI para essas duas dosagens, haja vista que foram consideradas dominadas, ou menos custo-efetivas que o placebo.

Para pregabalina em doses de 300 e 600 mg/dia, o estudo mostrou resultados classificados como custo-efetivos, de acordo com o limiar abaixo de três PIB/per capita. É importante ressaltar, que um dos estudos avaliados nessa revisão Tolle et al., 2008, mostrou que não houve eficácia significativa para a pregabalina 300 mg/dia.

Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados de custo efetividade. *Continua.*

Estudo de custo-efetividade	Dados de efetividade	Custos considerados	Resultados	Análise de sensibilidade
Tarride et al, 2006	Após 12 semanas de tratamento, em comparação com gabapentina, a pregabalina acrescentou 6 dias adicionais sem dor ou com dor leve para pacientes com Dor neuropática diabética (DPN). A terapia com pregabalina forneceu 0,0047 QALY adicionais se comparada a administração de gabapentina.	Custo diário dos medicamentos, testes diagnósticos, cuidado ambulatorial, acompanhamento do especialista, tratamentos não farmacológicos.	RCEI/dia sem dor ou com dor leve = dominante para pregabalina, em análise de 12 semanas. RCEI/QALY = dominante para pregabalina , em análise de 12 semanas. Custo pregabalina: Can\$ 818,49 QALY: 0,1211 Custo gabapentina: Can\$ 837,53 QALY: 0,1125 1Can\$= 2,0413 reais (30/04/2014) Resultado favorece a pregabalina	Indicou que os resultados foram robustos a mudanças no horizonte temporal da análise, a pontuação da utilidade por intensidade da dor, a distribuição média do escore de dor pré-tratamento, e aos custos de tratamento. Reduzindo a dose de gabapentina para 1800 mg/dia a RCEI para a pregabalina em comparação com a gabapentina foi de Can\$ 6502/QALY. Considerando o pior caso, utilizando o custo de gabapentina 900 mg e a eficácia da gabapentina 1800 mg, os resultados sugerem que a pregabalina ainda era custo-efetiva (\$ 31148/QALY) com relações de custo-efetividade incremental bem abaixo de muitos limiares de custo-efetividade aceitos.

Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados de custo efetividade. *Continua.*

Estudo de custo-efetividade	Dados de efetividade	Custos considerados	Resultados	Análise de sensibilidade
O'Connor et al, 2008	Número de QALY ganhos foi de -0,0024, -0,0014 e 0,0022 respectivamente para gabapentina, pregabalina e duloxetina em relação à desipramina. Os resultados do estudo para o cenário inicial de três meses, mostraram que ambas desipramina e duloxetina foram mais efetivas e menos onerosas que a gabapentina e a pregabalina.	Custos diretos com os medicamentos	RCEI (desipramina 100 mg/dia é a referência): Duloxetina 60 mg/1xdia: US\$47.700/QALY Pregabalina 100 mg/3xdia: dominada pela duloxetina Gabapentina 800 mg/3xdia: dominada pela duloxetina 1US\$= 2,2360 reais (30/04/2014) Resultados favorecem a desipramina.	Utilizando a proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ no escore inicial de dor, aumentou a RCEI da duloxetina em relação a gabapentina para US\$ 37.800/QALY. Utilizando análise BOCF para redução 50% no escore inicial de dor, houve aumento da RCEI da duloxetina para US\$ 867.000/QALY. A retirada da variável "adesão" do modelo produziu RCEIs de US\$ 66.700/QALY para a pregabalina e US\$ 218.000/QALY para a gabapentina, ambas em relação à desipramina. A análise multivariada mostrou que o modelo é mais sensível às probabilidades de obter alívio da dor com a duloxetina, de desenvolver eventos adversos toleráveis e intoleráveis com a duloxetina e de desenvolver eventos adversos intoleráveis com a desipramina. Na análise de sensibilidade probabilística do cenário inicial, a probabilidade de que a desipramina fosse mais custo-efetiva em um limiar de US\$ 50.000/QALY foi de 48%, enquanto, para a duloxetina, essa probabilidade foi de 50%. Na análise BOCF, a probabilidade de que a desipramina fosse mais custo-efetiva em um limiar de US\$ 50.000/QALY foi 87 %, enquanto essa probabilidade para a duloxetina foi de 13%. Considerando intervenções alternativas, custos e estado de dor inicial na análise de sensibilidade, num cenário hipotético de custo de US\$ 90 por mês para a gabapentina, a desipramina permanece mais custo-efetiva que a gabapentina e a RCEI para a duloxetina em relação à gabapentina foi de US\$ 12.800/QALY. A RCEI para a pregabalina, em relação à gabapentina custando US\$ 90, foi de US\$ 164.000/QALY. Quando a análise foi limitada a pacientes com dor inicial elevada, a RCEI para a duloxetina em relação à desipramina caiu para US\$ 33.300/QALY. No entanto, quando apenas pacientes com dor inicial moderada foram levados em consideração, o ICER para a duloxetina aumentou para US\$ 63.500/QALY.

Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados de custo efetividade. *Continua.*

Estudo de custo-efetividade	Dados de efetividade	Custos considerados	Resultados	Análise de sensibilidade
Athanasakis et al, 2013	O grupo de pacientes que usou pregabalina mostrou redução no número de dias com dor moderada ou grave em relação ao grupo que utilizou gabapentina (32 (0.3) e 38 (0.3); 15 (0.2) e 19 (0.3), para dor moderada e grave respectivamente). Durante as 12 semanas os pacientes que utilizaram a pregabalina demonstraram 0,1178 (EP 0,0002) QALY ganhos, que provou ser 0,0063 (EP 0,0003) mais elevado do que nos pacientes que utilizaram gabapentina.	Prestador de cuidados primários, encaminhamento ao especialista, testes diagnósticos, outras intervenções	RCEI= € 13/dia sem dor ou com dor leve , em análise de 12 semanas. RCEI= € 19.320/QALY , em análise de 12 semanas. Custo pregabalina: € 500,35 QALY: 0,1178 Custo gabapentina: € 377,96 QALY: 0,1115 1€=3,1011 reais (30/04/2014) Resultado favorece pregabalina	Os parâmetros com maior impacto no resultado foram o custo diário de pregabalina e as medidas de utilidade associadas com intensidade da dor, sendo que um aumento de 20 % no preço da pregabalina torna essa opção não custo efetiva, visto que o valor de RCEI ultrapassa o limite adotado no estudo de € 30.000.
Salas-Cansado et al, 2012	62.0% dos pacientes que utilizaram a pregabalina e 41.0% dos pacientes que utilizaram o cuidado usual alcançaram estado de dor leve ou ausência de dor (p < 0,001). 51 % dos pacientes em uso de pregabalina e 30 % em uso de cuidado usual obtiveram redução > 50% no nível de dor inicial [p=0,001]. A pregabalina foi associada significativamente com maior ganho de QALY; 0,0374 ± 0,0367 vs 0,0224 ± 0,0313 (P < 0,001).	Tratamento não farmacológico, visitas médicas, teste diagnóstico, produtividade	RCEI*= € 2.116/dia sem dor ou com dor leve , em análise de 12 semanas. RCEI*/redução ≥ 50 % da dor inicial= dominante para a pregabalina , em análise de 12 semanas. RCEI*/QALY= dominante para a pregabalina , em análise de 12 semanas. *RCEI considerando os custos totais. 1€=3,1011 reais (30/04/2014) Resultado favorece a pregabalina	O custo incremental por QALY ganho para a terapia pregabalina variou de dominante a € 13.875 ao longo das diferentes suposições incluídas na análise de sensibilidade. A RCEI média após 10.000 reamostras foi maior quando a estimativa de custo da farmacoterapia reduziu em 50% e o horizonte de tempo aumentou de 12 a 24 semanas. A RCEI também era dominante quando as consultas médicas, exames de diagnóstico, o tratamento não farmacológico e ganho de QALY foram modificados em ± 50% do valor inicial. As estimativas de custo-efetividade da pregabalina foram menores que € 30,000 por QALY ganho em 87 % dos casos.

Quadro 5. Relação de estudos, custos considerados e resultados de custo efetividade (*Continuação*).

Estudo de custo-efetividade	Dados de efetividade	Custos considerados	Resultados	Análise de sensibilidade
<p>Meshkini et al, 2012</p>	<p>Escore de dor: A diferença média no escore de dor (início e fim do estudo) foi de -0,150; -0,385; -0,885; -1,106, respectivamente para pregabalina nas doses de 75, 150, 300 e 600 mg.</p> <p>Redução da dor: A diferença média no número de pacientes com redução de dor em 50% foi de 5; 6; 16, respectivamente para pregabalina nas doses de 150, 300, e 600 mg.</p>	<p>Não houve nenhum teste laboratorial ou tratamento complementar especial, foi considerado como custo apenas o valor dos medicamentos.</p>	<p>RCEI Pregabalina 300 mg/dia x placebo (faixa de valores nos ECR estudados) US\$ 6-200/ medida de efetividade dos estudos (medicamento genérico) US\$ 63-2059/ medida de efetividade dos estudos (medicamento de marca)</p> <p>RCEI Pregabalina 300 mg/dia x placebo (medicamento genérico) US\$ 428/% de pacientes redução ≥50% no escore inicial de dor (Satoh et al, 2011) US\$ 785/% de pacientes redução ≥50% no escore inicial de dor (Tolle et al, 2008)</p> <p>RCEI Pregabalina 300 mg/dia x placebo (medicamento de marca) US\$ 4368/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Satoh et al, 2011) US\$ 8008/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Tolle et al, 2008)</p> <p>RCEI Pregabalina 600 mg/dia x placebo (faixa de valores nos ECR estudados) US\$ 11-755/ unidade de redução no escore médio de dor (medicamento genérico) US\$ 78/5333 unidade de redução no escore médio de dor (medicamento de marca)</p> <p>RCEI Pregabalina 600 mg/dia x placebo (medicamento genérico) US\$ 393/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Satoh et al, 2011) US\$ 452/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Tolle et al, 2008)</p> <p>RCEI Pregabalina 600 mg/dia x placebo (medicamento de marca) US\$ 2747/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Satoh et al, 2011) US\$ 3192/% de pacientes redução ≥ 50% no escore inicial de dor (Tolle et al, 2008) 1US\$= 2,2360 reais (30/04/2014) Resultado favorece a pregabalina</p>	<p>AS RCEI foram comparadas com uma e três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) <i>per capita</i> como recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), para avaliar a custo efetividade do tratamento com pregabalina. As RCEI foram altamente custo efetivas ou custo efetivas a favor da pregabalina em todas as comparações com o PIB.</p>

7.4 Recomendações de agências internacionais de ATS

Estudo publicado pela Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias de Saúde (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH/Canadá*) realizou uma revisão clínica e outra econômica, avaliando anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) (ISKEDJIAN, 2009). Nesse estudo foram identificados 13 ECR (n=1257) que avaliaram anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina), cinco que avaliaram ISRSs (n=781), e 19 que avaliaram antidepressivos tricíclicos (n=249). Um estudo avaliou simultaneamente antidepressivos tricíclicos e ISRSs. Na análise clínica primária, os antidepressivos tricíclicos apresentaram as maiores taxas de eficácia, seguidos pelos anticonvulsivantes e pelos ISRSs. É importante ressaltar que essas medidas não foram diferenciadas estatisticamente, o que sugere que há a necessidade de maior evidência para estabelecer qual classe medicamentosa é superior. Na análise farmacoeconômica primária, antidepressivos tricíclicos ocasionaram menores gastos com saúde e produziram mais saúde (custo-efetivos) que as outras duas classes, em todas as análises e permaneceram dominantes na maioria das análises de sensibilidade. Nesse estudo foi feita uma projeção de gastos, caso os pacientes estivessem usando antidepressivos tricíclicos e trocassem para uma das outras duas classes ou, especificamente, para duloxetine. A troca para ISRSs, anticonvulsivantes e duloxetine acarretaria em aumento na despesa anual do Ministério da Saúde Canadense de CaD\$ 59, CaD\$ 68 e CaD\$ 171 milhões, respectivamente.

Um estudo do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (*National Health Service-NHS*) avaliou o gerenciamento da terapia farmacológica na dor neuropática em adultos (NICE, 2010). De acordo com esse estudo, para pessoas com neuropatia diabética, deve-se usar como fármaco de primeira escolha a duloxetine 60 mg/dia. Se a duloxetine for contraindicada, deve-se entrar com a amitriptilina. Se houver redução insatisfatória da dor, um tratamento de segunda linha deve considerar a amitriptilina, pregabalina, ou a combinação de duloxetine e pregabalina. Na análise de evidência encontrada, quanto à utilização da pregabalina, foi relatado que em um estudo, a

pregabalina mostrou-se relacionada à redução da dor em pelo menos 50% e maior melhora global, porém comparada ao placebo. Esse estudo mostrou, também, que em comparação com a lidocaína tópica, a pregabalina não apresentou diferença significativa quanto à redução da dor em 30 e 50 %, nem na melhora global. Também foi apresentado estudo que evidenciou a duloxetina, especialmente em doses >60mg/dia, como sendo o tratamento mais custo-efetivo. Outro estudo com alta qualidade de evidência mostrou que a amitriptilina é menos custo-efetiva que a duloxetina, mas que sua relação de custo-efetividade é similar à da pregabalina, porém em limiares de disposição a pagar elevados de £ 20,000/QALY e £ 30,000/QALY, os quais não são adotados como critério no Brasil. O estudo também sugere que a pregabalina seria mais custo-efetiva que a gabapentina, porém em limiares elevados de £20,000/QALY e £30,000/QALY.

Outros estudos encontrados em agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido) e *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/Reino Unido) eram estudos focados, especificamente, no gerenciamento da terapia farmacológica ou não relatavam análise do uso de pregabalina. Dois desses estudos, um realizado em 2013 e outro em 2014, ambos pelo NICE, mostravam que a amitriptilina, a duloxetina, a gabapentina e a pregabalina poderiam ser usadas como medicamento de primeira escolha em situações de dor neuropática, não situando, especificamente, a dor neuropática diabética (NICE, 2013); e que ATCs, duloxetina, gabapentina e pregabalina são parcialmente efetivos no controle da dor neuropática, diferindo em termos de custos e perfil de eventos adversos (NICE, 2014. Porém o mesmo estudo cita que existe a necessidade de estudos comparativos entre esses medicamentos, em particular, entre os novos agentes e os antidepressivos tricíclicos, para obter uma real dimensão da indicação.

8. RECOMENDAÇÕES

As revisões sistemáticas de eficácia e segurança apresentaram qualidade razoáveis e todas favoreceram o uso de pregabalina nos desfechos de eficácia avaliados. Alguns eventos adversos estiveram associados ao uso de pregabalina, mas não foram considerados graves por nenhum estudo. A maioria dos estudos concluiu que o uso de pregabalina deveria ser feito em associação com outros analgésicos a fim de se alcançar um melhor resultado na redução da dor neuropática. Além de comparar a eficácia contra placebo, uma limitação importante das evidências disponíveis foi que a maior parte dos ensaios clínicos teve duração de no máximo 20 semanas e a dor neuropática é uma condição crônica, o que necessitaria de estudos de duração mais longa para avaliar a eficácia e tolerabilidade.

Para a tecnologia ETNA® somente o estudo referenciado na bula do medicamento foi incluído. Apesar de ter mostrado resultados a favor do uso do ETNA®, a evidência não é suficiente para sustentar uma recomendação dessa tecnologia.

Alguns estudos mostraram considerável Razão de Custo-Efetividade Incremental a favor da pregabalina, especialmente quando comparada ao placebo ou à gabapentina, porém foram utilizadas populações hipotéticas, sem comparação direta entre os medicamentos, além de limiares de disposição a pagar elevados, que facilitam a classificação de um medicamento como custo-efetivo. Esses estudos mostraram maior proporção de pacientes em uso de pregabalina com maior número de dias sem dor ou com dor leve, com redução $\geq 50\%$ no escore inicial de dor e maior número de QALY ganhos, levando em consideração a gabapentina e o placebo. Um estudo de custo-efetividade não considerou a pregabalina como alternativa dominante, sendo essa alternativa terapêutica dominada pela desipramina e pela duloxetina.

Em relação aos estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde em agências do Reino Unido, Canadá e Espanha, apenas um dos estudos recomendou a pregabalina como intervenção de primeira escolha, porém sendo equiparada à amitriptilina, duloxetina e gabapentina. Não houve uniformidade de resultados entre os estudos encontrados. De

maneira geral, os estudos em ATS recomendaram o uso de antidepressivos tricíclicos e duloxetina previamente ao uso de pregabalina.

Sendo assim, o tratamento da dor neuropática diabética está contemplada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da dor crônica do SUS, o qual recomenda o medicamento amitriptilina em monoterapia (primeira escolha) ou a associação desta com gabapentina, em caso de falha terapêutica da monoterapia. As evidências avaliadas neste PTC permitem recomendar (fracamente) a pregabalina em substituição à gabapentina apenas em casos de falha terapêutica dos esquemas citados anteriormente, uma vez que nenhum estudo incluiu comparações diretas entre pregabalina e amitriptilina ou gabapentina, não comprovando haver superioridade terapêutica da tecnologia em relação aos medicamentos já disponíveis no SUS.

Quanto ao ETNA[®], a recomendação é contra o seu uso devido à escassez de estudos com evidências de qualidade suficiente para garantir a eficácia e segurança terapêutica dessa intervenção e justificar o gasto.

REFERÊNCIAS

- ALBERGHINA, M., VIOLA, M., GIUFFRIDA, A.M. Myelination process in the rat sciatic nerve during regeneration and development: molecular species composition and acyl group biosynthesis of choline-, ethanolamine-, and serine-glycerophospholipids of myelin fractions. **Neurochem Res**, v.9, n.7, p.887-902, 1984.
- ATHANASAKIS, K., et al, Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek health care setting. **BMC neurology**, v.13:56, 2013.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Modelo de Bula ao Profissional da Saúde RDC 47/09: cloridrato de duloxetine. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 2 de julho, 2014.
- BARRETT, A.M. et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med.*, v.8, Suppl 2, p.S50-62, 2007.
- BRANNAGAN, T.H. Peripheral Neuropathy Pain: Mechanisms and Treatment. **J Clin Neuromusc Dis**, n.5, p.61-71, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1083, de 2 de outubro de 2012. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- _____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>. Acesso em 27/06/
- BRIL, V. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. **Neurology**, v.76, n.20, p.1758-1765, 2011.
- CONSENSO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Grupo de Trabalho Internacional sobre o Pé Diabético**. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Direção: Pedrosa, H.C., Brasília, 2001. 20p.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/>. Acesso em 4 de maio de 2014.
- ETNA. Farmacêutico responsável Márcio Machado. Rio de Janeiro: Laboratório Gross S.A., 2001. Bula de remédio. Disponível em: http://www.gross.com.br/pdf/ETNA_BU11003%2001.pdf. Acesso em 07 de abril de 2014.
- U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Disponível em: <http://www.fda.gov/>. Acesso em 4 de maio de 2014.
- GAGLIARDI, A.R.T. Neuropatia diabética periférica. **J Vasc Br**, v.2, n.1, p.67-74, 2003.
- GOLDBERG, H. et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. **RBM**, v. 66, n.11, p.380-385, 2009.
- GUYATT, G. *et al.* Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. *BMJ*, Porto Alegre, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008
- GUTIERREZ-ALVAREZ, A.M.; BELTRÁN-RODRÍGUEZ, J.; MORENO, C.B. Antiepileptic Drugs in Treatment of Pain Caused by Diabetic Neuropathy. **J Pain Symptom Manage**, v.34, n.2, p.201-208, 2007.
- HALL, G.C. et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. **BMC Family Practice**, v.14, n.28, 2013.

HC. Health Canada - Santé Canada. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/index-eng.php>. Acesso em 4 de maio de 2014.

HOFFMAN, D.L.; SADOSKY, A.; ALVIR, J. Cross-national burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Asia, Latin America, and the Middle East. **Pain Pract**, v.9, n.1, p.35-42, 2009.

HURLEY, R.W. et al. Pregabalin as a Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v.33, n.5, p.389-394, 2008.

ISKEDJIAN, M. et al. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.

LYRICA. Farmacêutico responsável José Cláudio Bumerad. São Paulo: Laboratórios Pfizer LTDA, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/arquivoPdf/Lyrica.pdf>. Acesso em 07 de abril de 2014.

MCQUAY, H.J.; SMITH, L.A.; MOORE, R.A. Chronic pain. In: STEVENS A. et al. editor(s). **Health Care Needs Assessment**. 3rd Edition. Oxford: Radcliffe Publishing, 2007.

MESHKINI, A.H., et al. The Effectiveness and Cost-effectiveness of Pregabalin in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Economic Model. **International Journal of Pharmacology**. v.8, p. 490-495, 2012.

MOREIRA, R.O. et al. **Projeto Diretrizes – Diabetes Mellitus: Neuropatia**. Brasília: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2005.

NASCIMENTO, O.J.M. **Neuropatia diabética dolorosa: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Editora Segmento Farma, 2004.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [NICE clinical guideline 96].2010.

_____. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [NICE clinical guideline 173].2013.

_____. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes [NICE clinical guideline 87].2014.

NUNES, C.P. et al. Efficacy and tolerability of a combination of uridine, cytidine, and vitamin B12 in anemia. A double-blind, comparative study versus nucleotide monotherapy. **RBM**, p.15-21, 2008.

O'CONNOR, A.B., NOYES, K., HOLLOWAY, G. A cost-utility comparison of four first-line medications in painful diabetic neuropathy. *Pharmacoeconomics*. v.26, n.12, p.1045-1064, 2008.

PIRART, J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. **Diabete Metab**, v.3, n.2, p.97-107, 1977.

QUILICI, S. et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. **BMC Neurology**, v.9, n.6, 2009.

RITZWOLLER, D.P. et al. Comorbidities, healthcare service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. **Curr. Med. Res. Opin**. v.25, n.6, p.1319-28, 2009.

ROBINSON-PAPP, J.; SIMPSON, D. M. Safety Profile of Treatment in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. **Pain Medicine**, v.8, n.S2, p.S43-49, 2007.

SALAS-CANSADO, M., et al. A Cost-Effectiveness Analysis of the Effect of Pregabalin Versus Usual Care in the Treatment of Refractory Neuropathic Pain in Routine Medical Practice in Spain. **Pain Medicine**. v.13, p. 699-710, 2012.

SCHESTATSKY, P.; NASCIMENTO, O.J.M. What do general neurologists need to know about neuropathic pain?. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v.67, n.3, p.741-9, 2009.

SCHIE, G.H.M. A review of the Biomechanics of the diabetic foot. **Lower Extremity Wounds.** v.4, n.3, p.160-70, 2005.

SCHMID, H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 2, Mar. 2007.

SOUZA, L.A.F. et al. Epidemiologia e qualidade de vida em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa: uma revisão bibliográfica. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet], v.12, n.4, p.746-52, 2010.

SUN, Y.; LAI, M.S.; LU, C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. **Acta Neurol. Taiwan.**, v.14, p. 48–54, 2005.

TARRIDE, J.E., et al. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective. **Clinical Therapeutics.** v.28, n.11, p. 1922-1934, 2006.

WOOLF, C.J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. **Life Sci**, v.74, p.2605–2610, 2004.

ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

