



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 50 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: **pregabalina**.

Nome Comercial ¹ e de Referência: **Lyrice®**

Sumário

1. O que é a pregabalina?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a pregabalina?	4
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?.....	4
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?.....	5
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	5

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

1. O que é a pregabalina?

A pregabalina é a substância ativa do medicamento com nome comercial acima exposto.

A pregabalina (ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanóico), é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA). A pregabalina é uma nova classe de agente ansiolítico, porém com mecanismo de ação diferente dos benzodiazepínicos não agindo sobre os receptores GABA-A e GABA-B. Atuando nos mecanismos de atividade do canal de cálcio, a pregabalina impede a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios como glutamato, aspartato, substância P em regiões do sistema límbico como hipocampo, amígdala, cíngulo, produzindo efeitos ansiolíticos e aumento do sono delta, sendo também um potencial agente hipnótico em pacientes com fibromialgia.²

Sua forma de apresentação é em cápsula de 25mg 50mg 75mg 100mg 150mg 200mg 225mg e 300mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento da dor neuropática em adultos;
2. Como terapia adjunta das crises epiléticas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes a partir de 12 anos de idade;
3. Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) em adultos;
4. Controle de fibromialgia.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

² ALOE, Flávio; AZEVEDO, Alexandre Pinto de and HASAN, Rosa. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2005, vol.27, suppl.1, pp. 33-39. ISSN 1516-4446. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462005000500007>.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ³, o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{4, 5}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudo realizado por Biegstraaten M & van Schaik IN 2007 relata que em ensaios clínicos, pacientes tratados com pregabalina tiveram uma redução de 50% da **dor** em relação aos pacientes tratados com placebo (número necessário para tratar 4.3 - ou seja, de quatro indivíduos que receberam o medicamento, 3 obtiveram sucesso na terapêutica -). Tonturas e sonolência são os eventos adversos mais freqüentes de pregabalina. Uma comparação indireta revela que a eficácia da pregabalina é comparável com a de **carbamazepina***, tramadol, e gabapentina. Pregabalina **é possivelmente menos eficaz do que a amitriptilina***. Tendo em conta o seu preço e a falta de experiência clínica, o uso de pregabalina como primeira linha de escolha não é recomendado.^{6, 7}

Em uma revisão sistemática que comparou os medicamentos duloxetine, escitalopram, fluoxetine, lorazepam, paroxetina, pregabalina, sertralina, tiagabina, e venlafaxina para o tratamento da **ansiedade**, mostrou que o medicamento mais eficaz foi a **fluoxetine***. No entanto, dada a qualidade desconhecida dos estudos incluídos e os riscos potenciais de erro e viés nos processos de revisão, suas conclusões devem ser interpretadas com cautela⁸.

Para o tratamento da **fibromialgia**, uma revisão da literatura relata que a fisioterapia tem importante papel na diminuição do impacto dos sintomas na vida dos pacientes por meio de várias abordagens terapêuticas, melhorando a sua capacidade funcional e contribuindo para a manutenção de sua qualidade de vida.^{9, 10}

No tratamento medicamentoso, o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia informa que dentre os compostos tricíclicos, a **amitriptilina***, e entre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina, reduzem a dor e frequentemente melhoram a capacidade funcional estando, portanto, recomendadas para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). A **nortriptilina*** foi recomendada pelo grupo para o tratamento da fibromialgia, ao contrário da imipramina e da clomipramina que não foram recomendadas (grau de recomendação D). Entre os inibidores seletivos de recaptção da serotonina, houve

³ ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

⁴ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!ut/p/c/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7qaEBAdzjIPiwqICDveMz388iPTgUvyl0wyDlxVAQA7-yfGA!/?1dmv&urlle=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em 14/05/2012.

⁵ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES.

Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁶ Biegstraaten M, van Schaik IN. [Pregabalin in the treatment of neuropathic pain]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Jul 14;151(28):1561-5

⁷ Watson CP, Gilron I, Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Research and Management* 2010; 15(3): 147-157

⁸ Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1199

⁹ Marques A. P., Matsutani L. A., Ferreira E. A. G., Mendonça L.L.F. A fisioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira Reumatologia*. Vol 42 nº1 2002.

¹⁰ Kelley GA, Kelley KS, Jones DL. Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis*. 2011;2011:125485. Epub 2011 Oct 9.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

consenso de que a **fluoxetina*** em altas doses (acima de 40 mg) também reduz a dor e frequentemente melhora a capacidade funcional sendo também recomendada para o tratamento da fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Analgésicos simples e os opiáceos leves também podem ser considerados para o tratamento da fibromialgia, ao contrário dos opiáceos potentes que não foram recomendados (grau de recomendação D, nível de evidência IV). O tramadol foi recomendado para o tratamento da dor na fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib). Sua associação ao **paracetamol*** foi considerada efetiva no tratamento da fibromialgia (grau de recomendação B). De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia o **paracetamol*** e a **dipirona*** constituem alternativas para analgesia, como tratamento coadjuvante.^{11,12}

Dentre os neuromoduladores, a gabapentina (grau de recomendação A) e a pregabalina foram recomendadas. Esta última foi considerada eficaz em reduzir a dor dos pacientes com fibromialgia (grau de recomendação A, nível de evidência Ib).¹³

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a pregabalina?

Relatos de reação de hipersensibilidade foram descritos pela *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. Casos de anafilaxia, erupção cutânea alérgica, angioedema da língua, boca, pálpebras, lábios, face ou das vias aeras superiores levando a dificuldade de respirar.¹⁴

A *Canadian Adverse Reaction*, aconselha que os profissionais de saúde, pacientes e cuidadores devem estar cientes de ideação suicida associada com a pregabalina. De acordo com a *Health Canada*, a partir da data de comercialização em julho de 2005 a 15 de dezembro de 2009, houve 16 relatos de ideação suicidas e um relatório de tentativa de suicídio suspeitos de estar associado com o uso de pregabalina.¹⁵

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que NÃO RECOMENDARAM a incorporação da pregabalina nos seus sistemas públicos de saúde para o tratamento da dor neuropática. Foram eles: Canadá, Austrália¹⁶ e Escócia¹⁷.

¹¹ Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):56-66

¹² Sociedade Brasileira de Reumatologia. Fibromialgia. 2 de março de 2004. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/052.pdf>. Acesso em 12/03/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

¹³ Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol 2010;50(1):56-66

¹⁴ WHO. World Health Organization. No. 1, 2008. Pregabalin Reports of hypersensitivity reactions. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news1.pdf>>. Acesso em 23/11/2011

¹⁵ WHO. World Health Organization . No. 4, 2010 Pregabalin Suicidal Ideation and attempt. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2010news_4.pdf>. Acesso em 23/11/2011.

¹⁶ PBAC. Australian Government Department of Health and Ageing. Pregabalin, capsule, 25 mg, 75 mg, 150 mg and 300 mg, Lyrica® - March 2011. Disponível em : < <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-pregabalin-march11>> . Acesso em 23/11/2011.

¹⁷ SMC. Scottish Medicines Consortium. Pregabalin. Disponível em: <http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=pregabalin> . Acesso em 23/11/2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O comitê do Canadá (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*) não recomenda a incorporação para o tratamento da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica e neuralgia pós-herpética. Estudos em pacientes com neuropatia diabética periférica não mostraram uma redução estatisticamente significativa nos escores médios da dor no final do estudo para a pregabalina em comparação com o placebo. Há uma série de classes de medicamentos usados no tratamento associada a dor neuropatia, incluindo antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), inibidores da recaptção da noradrenalina e da serotonina, e anticonvulsivantes. **Existem medicamentos em todas essas classes que possuem um menor valor comercial do que a pregabalina. Além disso, não há evidência demonstrando que a pregabalina é mais eficaz do que qualquer um destes fármacos.**¹⁸

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

As reações adversas mais comuns são: tontura, sonolência, aumento do apetite, confusão, desorientação, irritabilidade, humor eufórico (euforia), diminuição da libido (desejo sexual), insônia, dificuldade em coordenar os movimentos voluntários, coordenação anormal, transtorno de equilíbrio, amnésia (perda da capacidade de recordar experiências passadas ou de formar novas memórias), distúrbios de atenção, dificuldade de memória, tremores, disartria (alterações na fala), parestesia (alterações na sensibilidade, como por exemplo, formigamentos), sedação (diminuição da consciência), letargia (lentidão), hipoestesia (sensibilidade diminuída ao estímulo), nistagmo (oscilação rítmica dos globos oculares), distúrbios da fala, mioclonia (contrações de um músculo ou de um grupo de músculos), hiporreflexia (reflexos enfraquecidos), discinesia (dificuldade em realizar movimentos voluntários), hiperatividade (agitação) psicomotora, vertigem postural (tontura ao mudar de posição), hiperestesia (aumento do tato), ageusia (perda do paladar), sensação de queimação, tremor de intenção (tremor que ocorre quando se faz um movimento voluntário), estupor (diminuição da reatividade a estímulos ambientais), síncope (desmaio), visão turva, diplopia (percepção de duas imagens de um objeto único). Vertigem, vômitos, distensão abdominal, constipação (intestino preso), boca seca, flatulência (excesso de gases intestinais), disfunção erétil (redução do enrijecimento do pênis). Edema periférico (inchaço de extremidades), edema (inchaço), marcha (caminhada) anormal, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga (cansaço), reação alérgica, hipersensibilidade.

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos

¹⁸ CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. PREGABALIN RESUBMISSION (Lyrica® – Pfizer Canada Inc.) Indication: Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Lyrica%20Resubmission_September_25-2009.pdf>. Acesso em 23/11/2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

(cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina) e antiepiléticos (ácido valpróico, fenitoina, fenobarbital e carbamazepina), por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2) e epilepsia (CID10: G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8)**, o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹⁹.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o de tratamento da **dor crônica** está regulamentado por meio da **Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012**, onde se observa as diretrizes terapêutica.²⁰

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da **Epilepsia** está regulamentado por meio da **Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.²¹

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

¹⁹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.

²⁰ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf>. Acesso em 15/10/2012.

²¹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_2013.pdf>. Acesso em 29/11/2013



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Os medicamentos disponibilizados para o alívio da **dor crônica** são: **codeína, metadona, morfina e gabapentina** (Grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).

Os medicamentos disponibilizados são para **epilepsia**: **clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina** que pertencem ao grupo 2, cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.