

Relatório de **recomendação**

Outubro/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Dor Crônica



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica

Versão preliminar

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

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 Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: www.gov.br/saude/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Versão preliminar

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Dor Crônica é uma demanda proveniente das áreas técnicas do Ministério da Saúde, em conformidade à Portaria SCTIE/MS nº 27, de 12 de junho de 2015 e em cumprimento ao Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Este PCDT apresenta informações sobre o diagnóstico, a classificação, o tratamento e o monitoramento da dor crônica, considerando o sujeito em sua integralidade.

Ainda, esta proposta inclui as orientações presentes na Diretriz Brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho e na Diretriz Brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de quadril, aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (Conitec) por meio dos Relatórios de Recomendação nº 340/2018 e nº 341/2018, respectivamente.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário presentes na 110ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 06 e 07 de julho de 2022, deliberaram que o documento necessitava de ajustes para que fosse novamente apreciado pela Conitec. Após os ajustes, o documento foi novamente apreciado durante a 113ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 05 e 06 de outubro de 2022. Os membros presentes nesta reunião deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETIZES TERAPÊUTICAS DA DOR CRÔNICA

1 INTRODUÇÃO

Dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada ou que lembra a sensação causada por uma lesão tecidual real ou potencial¹. O conceito da dor é construído por cada indivíduo, influenciado por fatores biopsicossociais e, com base nas experiências dolorosas. Assim, as queixas álgicas devem ser valorizadas pelos profissionais de saúde e a inabilidade de comunicação dos indivíduos pode não significar ausência de dor¹.

A aversão à sensação de dor faz com que o indivíduo evite situações em que será exposto a dano físico – essa é a função de preservação da dor. Na dor aguda, esse mecanismo pode evitar o agravamento de uma lesão recente, no entanto, na dor crônica esse mecanismo pode reduzir cada vez mais as atividades diárias da pessoa e limitar os contatos sociais, influenciando negativamente na sua qualidade de vida, com consequências prejudiciais para a saúde dos indivíduos². Há três mecanismos biológicos implicados na dor, o nociceptivo, neuropático e nociplástico. Estes, frequentemente coexistem, o que por vezes culmina na denominação de “dor mista”³⁻⁵.

Nociceção, do latim “ferir”, é o processo neural de codificação de um estímulo que lesiona ou ameaça causar lesão tecidual¹. A dor pelo mecanismo nociceptivo é a mais frequente e ocorre principalmente nas terminações livres dos nervos nociceptivos, dispostas como uma rede de fibras finas presentes em diversos tecidos do corpo. Quando existe lesão celular, são liberados mediadores inflamatórios como bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e substância P, que estimulam vasodilatação, edema e dor. Estímulos repetidos levam a alterações no nociceptor e a sua sensibilização, o que diminui o limiar de dor da pessoa⁶. A sensibilização facilita o aumento da responsividade de neurônios nociceptivos aos estímulos, que podem ocorrer na forma de hiperalgesia e alodinia. Hiperalgesia é um aumento da resposta a um estímulo normalmente doloroso, e alodinia é a dor ocasionada por um estímulo que normalmente não causa dor⁷. A sensibilização pode ser periférica ou central, podendo a central ser medular (segmentar) ou supramedular (suprasegmentar), conforme o trecho do sistema nociceptivo acometido. Uma série de alterações mal adaptativas perpetuam este ciclo inflamatório.

Dor neuropática é aquela decorrente de “lesão ou doença” do sistema nervoso somatossensitivo. Para que a dor seja classificada como neuropática, é necessário que haja manifestações clínicas neurológicas compatíveis e a sua comprovação por meio de exames complementares⁷.

Dor nociplástica (de “plasticidade”, ou adaptação) é definida em termos de uma “nocicepção alterada”, em que os tecidos envolvidos se encontram sensibilizados. Essa dor ocorre mesmo que não haja evidência de lesão real ou ameaça que ative nociceptores periféricos ou de doença ou lesão do sistema somatossensório. A dor generalizada, vista na fibromialgia, é uma das condições clínicas em que o componente nociplástico se manifesta³. Também é possível apresentar uma combinação de dor nociplástica e nociceptiva⁷.

A dor crônica pode ser considerada uma condição ou doença crônica não transmissível (DCNT)⁸⁻¹⁰, mantida por mal adaptações nociplásticas, motoras e psicossociais. A dor crônica pode ser primária (quando não se conhece a causa) ou secundária (quando é consequência de alguma doença conhecida)¹¹. Embora existam controvérsias quanto ao ponto de corte e à associação com outros parâmetros para definir dor crônica¹²⁻¹⁴, o presente PCDT opta pela definição de dor crônica como aquela superior a três meses, independentemente do grau de recorrência, intensidade, e implicações funcionais ou psicossociais; porém, recomenda a avaliação destes fatores nos cuidados à pessoa com dor crônica.

Entre as DCNT, a dor crônica é uma das mais prevalentes¹⁵⁻¹⁷ e que causam maior limitação ao paciente^{18,19} e custo aos sistemas de saúde²⁰⁻²³. Estudos populacionais em adultos no Brasil revelam uma prevalência de dor crônica de aproximadamente 40%. A prevalência de dor crônica intensa (intensidade ≥ 8) gira em torno de 10%; e de dor crônica com limitação grave ou generalizada em torno de 5%²⁴⁻²⁷.

Lombalgia é a dor crônica mais comum, seguida por dor em joelho, ombro, cabeça, costas e pernas ou membros inferiores. Um estudo realizado em capitais brasileiras mostrou prevalências de 77% para dor na coluna; 50%, no joelho; 36%, no ombro; 28%, no tornozelo; 23%, nas mãos e 21%, na cervical²⁸.

Os custos econômicos e sociais da dor crônica musculoesquelética são altos^{29,30}, possivelmente ultrapassando os custos dispendidos a pessoas com diabetes, cardiopatias e câncer^{31,32}. Dores musculoesqueléticas são o problema de saúde mais frequente na população entre 15 e 64 anos^{33,34}, constituindo a principal causa de aposentadoria precoce^{34,35}, a segunda causa de tratamento de longo prazo³⁶ e a principal causa de incapacidade em grupos dessa faixa etária³⁷.

Em 2017, a lombalgia foi a principal causa de anos perdidos por incapacidade entre adultos de 50 a 69 anos de idade; cefaleia, a segunda; e outras desordens musculoesqueléticas, a décima³⁸. Em 2019, dor lombar e cefaleia se mostraram bastante prevalentes entre as causas de anos de vida perdidos por morte ou incapacidade (respectivamente, a sétima e nona causas)³⁹. Resultados semelhantes são vistos em todo o mundo^{40,41}. O estigma e a negligência relacionados à dor crônica também a destacam entre as demais DCNT⁴²⁻⁴⁴.

As queixas de dor são muito frequentes e podem ser altamente incapacitantes. Dessa forma, o presente PCDT visa a estabelecer as bases para o diagnóstico e tratamento da dor crônica, bem como estratégias de prevenção de agravos e iatrogenias decorrentes desta condição. A identificação da doença em seu estágio inicial dá à Atenção Primária à Saúde um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Esse Protocolo tem como público-alvo profissionais da saúde que atuem na assistência direta a indivíduos com essa condição com vistas a padronizar a oferta de cuidado aos pacientes no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde⁴⁵, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para a classificação da qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)⁴⁶.

Durante a definição do escopo do PCDT, sete perguntas de pesquisa foram definidas. Para cada uma delas, as evidências disponíveis na literatura foi avaliada por meio de revisão sistemática, avaliação econômica e de impacto orçamentário, tendo em vista que se objetivava a sua incorporação no SUS. Todas as tecnologias em saúde priorizadas foram avaliadas pelo Plenário da Conitec, que emitiu recomendação, a qual foi ratificada pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Uma descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontram-se no Apêndice 1.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- R52.1 Dor crônica intratável
- R52.2 Outra dor crônica

Especificamente para o uso do medicamento naproxeno, devem ser considerados os seguintes códigos da CID-10, conforme Portaria SCTIE/MS nº 53/2017:

- M16 Coxartrose [artrose do quadril]
- M16.0 Coxartrose primária bilateral
- M16.1 Outras coxartroses primárias
- M16.4 Coxartrose bilateral pós-traumática
- M16.5 Outras coxartroses pós-traumáticas
- M16.6 Outras coxartroses secundárias bilaterais
- M16.7 Outras coxartroses secundárias
- M16.9 Coxartrose não especificada
- M17 Gonartrose (artrose do joelho)
- M17.0 Gonartrose primária bilateral
- M17.1 Outras gonartroses primárias
- M17.2 Gonartrose pós-traumática bilateral
- M17.3 Outras gonartroses pós-traumática
- M17.4 Outras gonartroses secundárias bilaterais
- M17.5 Outras gonartroses secundárias
- M17.9 Gonartrose não especificada

Nota: Conforme a Portaria SCTIE/MS nº 53, de 23 de novembro de 2017, o naproxeno teve seu uso ampliado para osteoartrite de quadril e joelho no âmbito do SUS. Nesse sentido, este Protocolo preconiza o uso desse medicamento apenas para estas condições, observando-se os códigos da CID-10 presentes no Relatório de Recomendação nº 298, de agosto de 2017.

4. DIAGNÓSTICO

Por meio da anamnese e do exame físico, é possível entender e categorizar a dor que a pessoa apresenta, tornando viável elencar as possíveis doenças e condições clínicas que a levaram à dor crônica. Quando necessário, deve-se proceder com os exames complementares indicados para a confirmação diagnóstica^{47,48}.

4.1 Anamnese

Durante a anamnese, é possível conhecer a história clínica da pessoa. A avaliação da dor quanto a sua duração, localização, histórico, intensidade, qualidade, padrão, periodicidade, dos fatores que interferem na melhora ou piora da dor, avaliação dos antecedentes pessoais e familiares são essenciais para um bom diagnóstico^{49,50}. A abordagem centrada na pessoa assume um papel fundamental para a compreensão do quadro clínico e do contexto do paciente. Nas diversas etapas da avaliação, sentimentos, ideias, funções e expectativas do indivíduo devem ser consideradas⁵¹.

4.1.1. Duração da dor

O tempo de duração da dor é uma informação importante para avaliar se está ocorrendo um processo mal adaptativo. A dor aguda fisiológica deve melhorar espontaneamente quando a lesão tecidual estiver cicatrizada. Entretanto, a dor que permanece após a cicatrização do tecido é considerada uma doença e o tempo para a resolução da dor varia dependendo da gravidade da lesão. Há outras situações, nas quais a causa da dor não está relacionada a cicatrização do tecido, mas no funcionamento do sistema fisiológico. Considera-se dor crônica aquela que ultrapassa três meses de duração⁵²⁻⁵⁵.

4.1.2. Localização da dor

A adequada localização da dor auxilia na compreensão da fisiopatologia e na identificação das estruturas comprometidas. Por exemplo, as dores nociceptivas podem ser localizadas ou referidas a

distância, enquanto as dores neuropáticas comumente irradiam pelo trajeto de um nervo. Já a dor nociplástica se manifesta de forma difusa na fibromialgia. Diagramas corporais podem ser utilizados para documentar o local e a magnitude da dor (Apêndice 2)⁵⁶⁻⁵⁸.

4.1.3. Histórico da dor

Avaliar a história pregressa e atual do paciente é importante para conhecer os possíveis fatores desencadeantes e perpetuantes da dor, como⁵⁹⁻⁶¹:

- Traumatismos e cirurgias;
- ergonomia das atividades diárias, atividades esportivas e lazer;
- qualidade e duração do sono, frequência de despertares noturnos, bruxismo, posição de dormir, materiais e tempo de uso do colchão e do travesseiro;
- dependência química, como tabagismo, alcoolismo e abuso de drogas ilícitas;
- resultados aos tratamentos prévios;
- estressores psicossociais;
- ganhos secundários e litígios; e
- expectativas do paciente sobre o tratamento e as suas crenças sobre a sua dor.

4.1.4. Intensidade da dor

A avaliação da intensidade da dor pode ser feita por meio de escalas, que auxiliam no registro da evolução e no planejamento do tratamento^{62,63}. Descritores verbais e escalas numéricas de dor parecem ser preferíveis em idosos⁶⁴, comparada à tradicional escala visual analógica (EVA). Os descritores verbais da dor permitem que o paciente forneça e indique as características da dor (nenhuma dor, dor leve, dor moderada, dor intensa, maior dor) e são de extrema importância para o diagnóstico e acompanhamento do quadro^{55,65,66}. Instrumentos validados estão disponíveis para indivíduos de todas as idades e com diferentes habilidades mentais, como as escalas de faces⁶⁷⁻⁶⁹. Entretanto, nenhuma ferramenta é considerada padrão-ouro para avaliação da dor, devendo-se utilizar aquela ferramenta que melhor se adequa ao paciente. Essas escalas estão disponíveis no Apêndice 2.

4.1.5. Características da dor

A forma com que o paciente descreve verbalmente a dor indica suas características e são de extrema importância para o diagnóstico⁷⁰⁻⁷². Queixas de queimação, sensação de frio doloroso, choque, formigamento, amortecimento, coceira, alfinetada e agulhada sugerem dor neuropática. Sensação frequente de peso, tensão e dolorimento pode decorrer de afecções de origem nociceptiva. Já queimação, pressão, peso e tensão podem sugerir dor nociplástica⁶⁹. As principais características avaliadas da dor estão descritas no Erro! Fonte de referência não encontrada..

Quadro 1. Tipos de dor e características da dor⁷⁰⁻⁷².

Tipo de dor	Característica da dor	Exemplos
Nociceptiva Acomete os nociceptores das estruturas lesionadas.	Dor profunda, em peso, pontada, aperto, latejamento, tensão, dolorimento, queimação.	Dores musculoesqueléticas em geral, como a dor lombar ou cervical mecânicas, tendinopatias, osteoartrite; dor miofascial; algumas cefaleias e dores viscerais; insuficiência vascular periférica, metástases ósseas, amputação, compressão tumoral e outras dores causadas por estímulo aos nociceptores.
Neuropática Acomete a área de inervação da estrutura nervosa atingida (nervo, tronco ou plexo).	Dor superficial, em queimação, sensação de frio doloroso, choque, formigamento, amortecimento, coceira, alfinetada e agulhada.	Neuropatia diabética, neuropatia herpéticas, neuropatia por hanseníase, neuralgia do trigêmio, doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla, trauma medular, dor pós Acidente Vascular Cerebral (AVC), radiculopatia cervical ou lombar, trauma, compressão, amputação, Síndrome de Guillain-Barre, Doença de Parkinson, quimioterapia, compressão tumoral de um nervo.
Nociplástica Hipersensibilidade em tecido não lesionado.	Sensação de peso, tensão e dolorimento.	Dor crônica generalizada (por exemplo, fibromialgia), síndrome de dor regional complexa, síndrome do intestino irritável e outras desordens viscerais; dor musculoesquelética primária crônica, como a dor lombar não específica e crônica.

A inflamação neurogênica é aquela causada pela liberação de neuropeptídeos pelas terminações livres de nervos nociceptivos a partir de estímulos a caminho da periferia, ao invés da medula, disparando potenciais de ação a todo o dermatomo, miotomo e esclerótomo de sua abrangência (Reflexo de Raiz Dorsal / *Dorsal Root Reflex*)⁷³. São liberados mastócitos e neuropeptídeos que estimulam vasodilatação, com surgimento de calor, rubor e edema na região; além disso, estimulam as placas motoras e, portanto, a contração nocidefensiva e a dor miofascial⁷⁴.

Dor miofascial, por sua vez, é aquela relacionada ao ponto-gatilho (PG) miofascial, definido como “um foco hiperirritável de um músculo estriado, associado a uma nodulação palpável hipersensível em uma banda tensa muscular”, capaz de gerar dor ou outros sintomas à distância, caracterizando a síndrome de dor miofascial (SDM). O PG corresponde a um foco de intensa contração muscular de alguns grupos de fibras, e a banda tensa, às fibras tensionadas. A percepção da dor e de outros sintomas à distância, em regiões relativamente bem mapeadas para cada PG, parece ocorrer por conexões medulares facilitadas ^{75,76}.

O estresse emocional aumenta a tensão muscular, podendo também levar à síndrome da dor miofascial e à hiperatividade vegetativa com aumento da sensibilidade dos receptores da dor. Esse pode ser um importante fator perpetuante da dor crônica⁶. Pessoas com comorbidades psicopatológicas como ansiedade e depressão, podem apresentar um comportamento focado na dor.

A osteoartrite (OA), uma doença de caráter inflamatório e degenerativo das articulações que ocorre por insuficiência da cartilagem, causa dor, incapacidade física e redução da qualidade de vida, levando a limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral. A OA é a forma mais comum de doença articular, e afeta principalmente quadris, joelhos, mãos e pés, levando a grande incapacidade e perda da qualidade de vida, na população ^{77,78}. Sugere-se diagnosticar OA de joelho clinicamente, através de anamnese e exame físico se o paciente tem dor relacionada à atividade habitual ou rigidez no joelho (Material Suplementar 1). E para OA de quadril coletar histórico e realizar exame físico em todos os pacientes que relatem dor ou rigidez matinal da articulação do quadril com ênfase no exame musculoesquelético (Material Suplementar 2).

Inicialmente, recomenda-se diferenciar a dor nociceptiva da dor neuropática com a aplicação do questionário DN4 e a escala de LANSS que estão descritos no Apêndice 2^{73,75}. Muitas vezes, os mecanismos nociplástico e nociceptivo coexistem e se retroalimentam, podendo mascarar o diagnóstico principal¹. Assim, as características da dor e seus mecanismos de ação devem ser avaliados a fim de determinar as estruturas acometidas e as hipóteses diagnósticas.

4.1.6. Padrão da dor

Classicamente, a dor pode ser diferenciada em dois padrões: mecânico ou inflamatório. A dor mecânica intensifica-se ao longo do dia com a realização de atividades de sobrecarga articular e melhora com repouso e pode ser observada nos quadros de dor causada pela deterioração dos discos

intervertebrais (espondilose), nas lombalgias mecânicas, na osteoartrite fora do período de agudização e na dor miofascial, entre outras⁷⁹. Já pessoas com dor inflamatória relatam dor mais intensa pela manhã, com rigidez articular matinal de uma hora ou mais, que diminui durante o dia com as atividades. Essa dor piora novamente à noite, com o repouso, podendo afetar o sono da pessoa. A articulação pode apresentar edema com hipertrofia da membrana sinovial. A dor inflamatória ocorre em doenças como: artrite reumatoide, artrite séptica, espondilite, gota, osteoartrite em períodos de crise, neuropatia diabética ou infecciosa⁸⁰⁻⁸³.

4.1.7. Periodicidade da dor

A avaliação da periodicidade da dor é importante para identificar padrões de comportamento ou atividades que possam estar relacionados à sua ocorrência^{61,84}.

A dor pela manhã, logo ao acordar, tem como uma das principais causas o modo como a pessoa dorme. Por isso, é importante avaliar a posição de dormir, o travesseiro, o travesseiro de corpo e o colchão. A posição ideal é o decúbito lateral do lado contrário da dor, utilizando um travesseiro de corpo e um travesseiro do pescoço que tenham consistência mais firme para não ocorrer a inclinação cervical durante o sono⁸⁴.

A dor no fim da tarde muitas vezes tem correlação com a sobrecarga mecânica durante o dia. Longos períodos na mesma posição fazendo a mesma atividade acabam sobrecarregando a musculatura utilizada e costumam ser uma importante fonte de dor⁸⁴.

A dor noturna é motivo de maior preocupação. Quando a pessoa acorda com frequência devido à dor e necessita levantar-se para obter melhora, deve-se suspeitar de dor inflamatória ou dor oncológica. Entretanto, relatos de despertar devido à dor ao mudar de posição ou ao deitar-se sobre lado acometido não caracterizam essa suspeita⁸⁴.

4.1.8. Fatores de melhora e piora da dor

Fatores atenuantes ou agravantes da dor incluem não somente os fisiológicos, mas também socioeconômicos, genéticos, psicológicos, culturais, entre outros. Os mecanismos que resultam em

melhora ou piora da dor ainda não são completamente elucidados⁸⁵⁻⁸⁷. Entretanto, a avaliação desses fatores de forma individualizada pode auxiliar tanto no diagnóstico quanto no tratamento, portanto, o relato da pessoa deve ser valorizado^{61,63,84}.

4.1.9. Antecedentes pessoais

A avaliação dos antecedentes pessoais pode auxiliar da detecção de fatores etiológicos e perpetuantes da dor, assim como restrições ao tratamento devido ao uso de medicamentos e às doenças pré-existentes. Devem ser investigados de forma rotineira os seguintes hábitos ou atividades do paciente^{61,84}.

- Atividades diárias: é primordial questionar sobre as atividades domésticas, profissionais e esportivas que desencadeiam dor a fim de identificar e corrigir movimentos e posturas desarmônicos. Além disso, o sedentarismo e a inatividade podem comprometer o condicionamento físico e agravar a sensação de dor;
- hábitos alimentares: a alimentação inadequada pode gerar estados de fadiga, mialgia, dor difusa e pode facilitar a instalação de quadros infecciosos e metabólicos. As carências nutricionais podem ocasionar neuropatias centrais e periféricas, fadiga e até alterações cognitivas. Dietas muito restritivas, desnutrição e anorexia podem estar relacionadas à quadros de osteoporose, disfunções digestivas, enzimáticas e hormonais. A dieta também interfere na produção de mediadores inflamatórios envolvidos na sensibilização central⁸⁸⁻⁹⁰. A obesidade gera um estado inflamatório que contribui para a degeneração articular e está ligada a diversas alterações metabólicas e psicossociais que perpetuam o ciclo de dor;
- hábitos intestinais: muitos estudos demonstram que a microbiota intestinal sintetiza diferentes mediadores envolvidos na sensibilização central e periférica, o que pode propiciar o desenvolvimento da dor crônica⁹¹. A diarreia e a dor abdominal crônica podem caracterizar doenças inflamatórias ou infecciosas intestinais, assim como constipação ou mudança recente no hábito intestinal podem indicar doença subjacente, como câncer intestinal ou síndrome do intestino irritável;
- qualidade do sono: existe uma correlação importante entre distúrbios do sono e dor. Pessoas com dor crônica têm uma maior chance de apresentar sono de baixa qualidade, fragmentado, muitas vezes com insônia, apnéia do sono e síndrome das pernas

inquietas^{92,93}. Por este motivo, é importante perguntar sobre a qualidade do sono da pessoa com dor crônica.

- transtornos do humor, como depressão e ansiedade possuem uma relação intrínseca com a dor^{61,94}. Comumente, pacientes com dor crônica referem anedonia, diminuição do sono, perda de apetite, imobilismo, diminuição da energia, apatia, fadiga fácil, palpitações, sudorese, sentimentos de nervosismo, excitação, irritabilidade e dificuldade de concentração. Pensamentos catastróficos podem ser recorrentes, piorando a sensação de incapacidade e a habilidade dos pacientes em lidar com a dor;
- dependência química: deve-se observar o perfil de adição em indivíduos que já abusaram de substâncias lícitas e ilícitas para que o controle da dor seja feito de modo adequado;
- histórico de intervenções e cirurgias: podem acarretar neuropatias traumáticas, dor miofascial, além de frustrações quando a expectativa do doente não é alcançada com o procedimento realizado;
- sinais de alerta: febre, perda de peso e outros sintomas constitucionais devem ser valorizados e investigados, considerando as hipóteses de doenças metabólicas, neoplásicas, infecciosas, inflamatórias ou psiquiátricas.

4.1.10. Antecedentes familiares

O histórico familiar auxilia na suspeita de doenças desencadeantes e perpetuantes das dores crônicas, além de poder ajudar a equipe de saúde a propor ações para prevenir as condições que o indivíduo tem maior chance de desenvolver. As doenças mais importantes a serem questionadas são: fibromialgia, câncer, doenças genéticas, osteoporose com fraturas, distúrbios neurológicos, doenças musculoesqueléticas, doenças reumatológicas e síndrome metabólica⁸⁴.

4.2. Exame físico

O exame físico da pessoa com dor crônica deve seguir a rotina propedêutica de inspeção, palpação, marcha, testes especiais, além do exame neurológico. O exame torna-se mais complexo quando há muito sofrimento e pode estar comprometido quando há ganho secundário ou nas psicopatias. O examinador deve buscar as reações espontâneas do paciente e evitar induzir respostas^{71,84}.



4.2.1. Exame físico musculoesquelético

A análise estática e dinâmica de estruturas axiais, dos membros superiores e inferiores, das articulações e dos movimentos articulares possibilita a identificação das assimetrias segmentares da cintura pélvica, escapular, membros superiores (MMSS) ou membros inferiores (MMII), quanto às dimensões e deformidades. Diferença de mais de 1 cm de comprimento entre os membros são consideradas significativas e merecem avaliação cuidadosa⁸⁴.

É importante avaliar se a pessoa faz uso correto ou necessita de auxílio para marcha (bengala, andador), o que muitas vezes pode ser fator desencadeante e perpetuante para dor^{84,95}. O exame funcional do aparelho locomotor se baseia na avaliação dos indivíduos em diferentes posições: em pé, durante a marcha, sentado, deitado e nas situações que aliviam ou pioram a dor^{84,96}.

O exame da marcha nas pontas dos pés e no calcâneo pode avaliar a ocorrência de déficits motores ou anormalidades osteoarticulares. Encurtamentos, contraturas e a instabilidade articular podem ser percebidas em diferentes manobras. A síndrome dolorosa miofascial (SDM) pode ocasionar limitação dolorosa da amplitude articular. No entanto, o agravamento da dor durante a movimentação das articulações pode denotar artropatias⁸⁴.

No exame físico articular à procura de doenças reumatológicas e inflamação aguda, deve-se observar se há sinovite com distensão da cápsula articular ou aumento da temperatura local. Ao se palpar uma articulação à procura de sinovite, a pressão exercida à procura de sinovite é aquela em que a ponta do dedo, abaixo da unha, fica esbraquiçada (4 kg/cm^2). Ao se examinar uma articulação ativa e passivamente, dor à movimentação suave e passiva sugere origem articular; já a dor relatada à movimentação ativa e contra resistência, sugere sintoma de origem extra-articular. A ocorrência de crepitação da articulação pode sugerir um processo degenerativo articular ou ósseo, como na osteoartrite. Além disso, é importante examinar o paciente quanto à hipermobilidade articular⁹⁷.

A palpação dos tendões e dos ligamentos pode revelar pontos dolorosos sugestivos de tendinopatias e entesopatias.

Durante a palpação dos músculos, é fundamental observar os sinais e as queixas de dor localizada ou referida, os espasmos musculares, as bandas tensas, os PG, a presença de sinal do pulo e de reação contrátil da banda tensa miofascial. A palpação deve ser realizada não apenas na área em que a dor é referida, mas também comparativamente na área contralateral⁸⁴.

Os PG ativados geram dor referida em um outro local do corpo. A palpação e digitopressão dos músculos tensionados podem gerar dor à distância, o que é uma característica da dor miofascial ^{75,76}. Alguns exemplos estão descritos a seguir:

- o trapézio superior, cujo PG pode gerar uma cefaléia tensional em região posterior do pavilhão auricular e em região temporal;
- o gastrocnêmio na panturrilha, que comumente gera dores miofasciais na parte posterior da perna e planta do pé de pessoas que permanecem na posição ortostática por longos períodos ou que usam calçados inadequados;
- o glúteo mínimo e seus PG, que se localizam entre o quadril e as cristas ilíacas posteriores, frequentemente geram dores referidas nas nádegas e região posterior de coxa e perna mimetizando, muitas vezes, ciatalgias.

Se houver suspeita de dor miofascial, o exame físico deve incluir o teste de força e de flexibilidade dos músculos envolvidos; e a palpação muscular em busca de PG ^{75,76}.

4.2.2. Exame físico neurológico

O exame neurológico deve contemplar a avaliação da força, da sensibilidade e dos reflexos. Para avaliar os déficits musculares, deve-se testar os grupos musculares de maneira individualizada, graduando a força muscular de zero (ausência de contração) até cinco (normal) (Apêndice 2) ^{71,84,98}.

Na avaliação da sensibilidade tátil podem ser utilizados algodão, escova ou filetes de Von Frey. Para a avaliação de sensibilidade podem ser utilizados tubos que contêm água quente ou fria ou outros métodos com tal função (exemplo: algodão com álcool ou metal frio). A sensibilidade vibratória deve ser testada com diapasão de 128Hz. Já na avaliação da sensibilidade dolorosa podem ser usadas agulhas ou alfinetes. Devem ser avaliadas alterações de sensibilidade, como: hiperestesia, hipoestesia, hiperalgesia, alodinia e hiperpatia ^{71,84}.

Os reflexos cutâneos superficiais e miotáticos podem ser testados pela percussão digital ou com o martelo. Os reflexos cutâneo-plantares em extensão ou sinal de Babinski e a abolição dos reflexos cutâneos abdominais indicam lesão do sistema nervoso central (SNC). Reflexos profundos, como bicipital (C5-C6), tricipital (C6-C8), estiloradial (C5-C6), costo-abdominais (T6-L1), patelar (L2-L4), e

aquileu (L5-S2), devem ser verificados rotineiramente para avaliar neuropatias centrais ou periféricas⁸⁴.

As lesões do sistema nervoso periférico caracterizam-se pela perda de destreza, déficit da força muscular, amiotrofia, fasciculações, hipotonia muscular, hiporreflexia ou arreflexia (síndrome do neurônio motor inferior). As alterações motoras e sensitivas podem distribuir-se com padrão radicular, plexular, troncular ou polineuropático. Pode-se avaliar também a presença do Sinal de Tinel, caracterizado como sensação de choque ou parestesia à percussão ao longo de estrutura nervosa lesada⁸⁴.

Afecções compressivas radiculares ou medulares costumam piorar durante tosse, espirro, manobra de Valsalva e ortostatismo, e tendem a melhorar durante o decúbito⁸⁴.

4.3. Questionários e escalas

Além dos questionários para avaliação da qualidade e da intensidade da dor, outras ferramentas podem ser utilizadas para avaliar o impacto do fenômeno algico nos diferentes domínios da vida do indivíduo.

4.3.1. Questionários de incapacidade funcional

Os questionários de incapacidade funcional avaliam qual o grau de limitação funcional ocasionado pela dor nas tarefas diárias das pessoas. Existem alguns questionários para avaliação de dores específicas, como para lombalgia o *Oswestry Disability Questionnaire*^{99,100} (Apêndice 2) e para mensurar incapacidade, o *Roland Morris Disability Questionnaire*^{101,102} (Apêndice 2).

4.3.2. Questionários de qualidade de vida

A dor crônica impacta negativamente diferentes dimensões da vida, resultando em pior qualidade de vida desses pacientes quando comparado à população geral^{103,104}. Segundo a OMS, a qualidade de vida deve ser avaliada com base em oito grandes domínios: físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente, espiritualidade, religião e crenças pessoais. Para se avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS), podem ser utilizados os instrumentos propostos pela

OMS. Os instrumentos genéricos mais utilizados em todo o mundo, com tradução e adaptação cultural em vários países, são o *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36), o *20-Item Short Form Survey* (SF-20), o *Sickness Impact Profile* (SIP), o *The World Health Organization Quality of Life Instrument* (WHOQOL-100 e WHOQOL-bref)⁷¹. Os scores SF 6D, WOMAC, *Knee Society Score* (KSS) e *Harris Hip Score* (HHS) são sugeridos para avaliação do impacto da OA de joelho e quadril na vida cotidiana desses pacientes (Material Suplementar 1 e 2). Especificamente para o Brasil, foram conduzidos estudos de validação para o SF-36, o WHOQOL-100 e o WHOQOL-bref (Apêndice 2).

4.4. Exames complementares

Os exames complementares têm sido amplamente utilizados para investigar a dor crônica. Entretanto, muitas alterações imagenológicas não têm relação direta com o mecanismo da dor. Os exames devem ser indicados de acordo com critérios clínicos^{61,84}.

Os exames de sangue contribuem para a detecção de possíveis disfunções, como as condições inflamatórias, metabólicas e ou infecciosas^{84,97}. O hemograma avalia o estado global do paciente, se há anemia, alguma infecção ou inflamação. Alterações em exames de função renal e função hepática podem sugerir cautela no uso de medicamentos. Marcadores inflamatórios e autoimunes podem estar alterados nas dores por doenças reumatológicas.

Entre os exames que podem ser solicitados quando houver indicação estão: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), glicemia de jejum e hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicérides, uréia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio total, fósforo, vitamina D, paratormônio (PTH), fator antinúcleo (FAN), fator reumatoide, eletroforese de proteínas, T3, T4 livre, TSH, função hepática, dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase. Em alguns casos, as sorologias para hepatite B completa e hepatite C, HIV e sífilis podem ser solicitadas. Se houver história pessoal de má absorção, alcoolismo crônico, desnutrição ou anemia, os exames séricos para dosagem de ferro, ferritina, transferrina, ácido fólico e vitaminas B12 são necessários.

O uso rotineiro de exames laboratoriais ou análise do líquido sinovial para diagnosticar a OA de joelho não é recomendado (Material Suplementar 1), porém sugere-se a realização de diagnóstico diferencial da OA de joelho nas doenças reumáticas, lesões tumorais e eventualmente em um trauma do joelho. Além disso, os exames laboratoriais não são recomendados para o diagnóstico da OA de quadril, embora possam ser solicitados para diagnóstico diferencial de OA de quadril ou adicional de outras



patologias quando o paciente apresenta dor ou rigidez da articulação com rápida piora destes sintomas, juntamente com os “sinais de alerta” (Material Suplementar 2).

O exame de eletroforese de proteínas pode ser realizado para avaliar o estado nutricional do paciente e sugerir afecções inflamatórias (gamopatia policlonal) e neoplásicas (pico monoclonal)^{84,105}.

Já o exame de urina é importante para o diagnóstico de infecção urinária ou leucorreia. Proteinúria ou hematúria pode apontar para o diagnóstico de doenças sistêmicas, como síndrome nefrótica. O exame de fezes pode indicar presença de agentes parasitários ou infecciosos. A pesquisa de sangue oculto nas fezes pode ser útil com doentes que estejam usando cronicamente antiinflamatórios não esteroidais (AINE), corticosteroides ou nos casos de afecções gastrointestinais⁸⁴.

A radiografia óssea auxilia na avaliação e no seguimento de fraturas, artrites, desalinhamentos, deformidades ósseas, tumores, entre outros^{61,84}. Além disso, auxilia na exclusão de fatores de risco físico importantes no cuidado dos pacientes com dor crônica⁴⁸. Sugere-se o uso da radiografia Antero-Posterior e perfil em apoio bipodal para auxiliar o diagnóstico de OA do joelho e quadril (Material Suplementar 1 e 2).

A ultrassonografia avalia tecidos moles e auxilia no diagnóstico de afecções musculoligamentares, tendinopatias, tenossinovites, sequelas de rupturas musculares e pode auxiliar na detecção de doença inflamatória em atividade. Os fisioterapeutas podem considerar o uso de ultrassom terapêutico, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor e melhora na funcionalidade em pacientes com osteoartrite de joelho. Mas não é recomendado para confirmação de diagnóstico ou tratamento da OA de quadril (Material Suplementar 2).

A tomografia computadorizada avalia especialmente o tecido ósseo. A ressonância magnética (RM) é um dos exames que melhor avalia estruturas ósseas e tecidos moles (encéfalo, medula espinal, articulações)^{61,84}. Não se recomenda o uso de RM para a confirmação de diagnóstico ou gerenciamento do tratamento da OA de joelho e quadril (Material Suplementar 1 e 2).

A eletroneuromiografia (ENMG) possibilita diagnosticar neuropatias periféricas sensitivas e motoras, especialmente as decorrentes de acometimento de fibras grossas e as miopatias. Com esse recurso, é possível diagnosticar a localização e a natureza axonal ou desmielinizante da lesão⁸⁴.

A densitometria óssea avalia a massa óssea e é empregada no acompanhamento de casos de osteopenia e osteoporose⁸⁴. A cintilografia óssea é indicada para avaliar a condição geral do esqueleto

e identificar tumores, doenças inflamatórias, infecciosas, metabólicas ou traumáticas. Baseia-se na distribuição e fixação de isótopos radioativos que se ligam aos sítios de atividade lítica ou reparadora óssea ou onde a perfusão vascular é elevada⁸⁴.

4.5. Classificação da dor crônica

Após utilizar a abordagem conceitual e diagnóstica adequada, podemos reunir as informações necessárias para formular hipóteses diagnósticas. Nesse sentido, na mais recente proposta de classificação da dor crônica pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) em 2019 que será base para a formulações dos próximos diagnósticos em dor pelo CID-11, foram introduzidos os termos: dor crônica primária e dor crônica secundária³ (Apêndice 2).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com dor crônica com duração de três ou mais meses.

Especificamente para o uso de naproxeno, os pacientes devem possuir diagnóstico de osteoartrite de joelho ou quadril.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a qualquer um dos medicamentos preconizados neste Protocolo serão excluídos do uso do respectivo medicamento.

7. TRATAMENTO

O tratamento da dor crônica tem como objetivo reduzir o sofrimento do paciente e, ao mesmo tempo, promover melhorias na qualidade de vida e na funcionalidade do indivíduo.

Um olhar realista que explore a doença e a experiência da pessoa com a doença, que incorpore a prevenção e a promoção em saúde, buscando um projeto comum de cuidado entre profissional de



saúde e paciente pode aumentar a satisfação das pessoas envolvidas, garantir melhor adesão ao plano de tratamento e reduzir os sintomas de forma significativa.

Considerando a complexidade do fenômeno algico, um único tratamento não é suficiente para produzir todos esses efeitos. De fato, as evidências científicas mostram que múltiplas abordagens produzem efeitos mais significativos na redução da dor e na melhora da capacidade funcional. Assim, o plano de gerenciamento da dor deve contemplar medidas medicamentosas e não medicamentosas para maior sucesso do tratamento¹⁰⁶.

O planejamento do cuidado do indivíduo com dor crônica deve ser um processo participativo e colaborativo entre os profissionais da saúde e o paciente, priorizando o cuidado centrado na pessoa. É de fundamental importância que se conheçam as expectativas dos pacientes em relação ao tratamento, e que se definam metas realistas, deixando claro que, muitas vezes, não será possível eliminar a dor completamente, mas sim reduzi-la a níveis aceitáveis que promovam o aumento de sua autonomia e funcionalidade¹⁰⁷.

É necessário buscar continuamente a causa da dor e, ao mesmo tempo, ofertar apoio integral e multiprofissional ao indivíduo, acionando as redes de atenção à saúde do SUS quando necessário⁶. Além disso, recomenda-se que os profissionais de saúde considerem as comorbidades do paciente quando da elaboração de um plano de tratamento da dor.

7.1. Tratamento não medicamentoso

Técnicas para o controle da dor compreendem um conjunto de medidas educacionais, físicas, emocionais e comportamentais, que oferecem ao paciente um senso de controle da situação e estimulam a responsabilidade e participação no tratamento.

Intervenções não medicamentosas são reconhecidamente uma abordagem relevante no tratamento da dor crônica. Além do cuidado centrado no paciente, a indicação do tratamento não medicamentoso deve considerar: 1) utilização dessas intervenções em contexto multimodal ao invés de protocolos baseados em qualquer uma delas de forma exclusiva, quando possível; 2) ênfase à participação ativa do paciente no cuidado, usando a menor proporção possível de intervenções passivas e estimulando o autocuidado da condição; 3) estímulo às mudanças comportamentais que favorecem um estilo de vida mais saudável; 4) necessidades, preferências e valores do paciente em questão¹⁰⁸.



7.1.1. Programas educativos como intervenção e fonte de informação

O programa educativo compreende as interações entre os profissionais de saúde e pacientes ou atividades destinadas a tranquilizar, informar e estimular comportamentos e condições de vida mais saudáveis¹⁰⁹. Essas atividades e interações, individuais ou em grupos, visam a propiciar e consolidar uma base de conhecimento para o paciente, a fim de ajudá-lo a compreender sua dor e orientá-lo para um autogerenciamento contínuo e eficaz. Dessa forma, o processo educativo do paciente deve prover respostas às dúvidas do indivíduo, dentro do seu contexto, empregando escuta ativa, comunicação efetiva, sendo livre de elementos que possam piorar a sensação de dor ou que contenham informações conflitantes com aquelas consolidadas pela boa evidência científica, além de propiciar a tomada de decisão compartilhada. As ações de educação para pacientes com dor crônica devem, portanto, ser empreendidas em todos os níveis de atenção à saúde¹¹⁰.

O processo educativo do paciente com dor crônica deve conter elementos que: (1) o prepare e encoraje para o autocuidado, visto que a condição implica em cuidado de longo prazo e o autocuidado possibilita reduzir os custos sobre o sistema de saúde e (2) informe e tranquilize o paciente sobre sua condição e o tratamento, incluindo elementos sobre o prognóstico e fatores psicossociais envolvidos, trazendo para o paciente a ótica de que o problema da dor crônica está em um contexto mais amplo e não exclusivamente biológico-estrutural¹¹⁰.

Há um número considerável de estudos enfatizando a importância da educação individualizada. No entanto, também são encorajados os modelos coletivos, como aqueles ofertados na atenção primária à saúde, em grupos de interesses relativamente homogêneos, nos quais se pactuam os compromissos, tópicos dos encontros e se partilham experiências pessoais no manejo da dor crônica. Embora exista uma lista de conteúdos que podem ser abordados¹¹¹, usar um modelo de diálogo, com oportunidades para o paciente expor suas dúvidas, refletir sobre suas experiências prévias, expectativas, interpretações e novos conhecimentos, tem se estabelecido como uma tendência, no lugar de conteúdos apresentados como aulas ou palestras. Dentre os aspectos a serem abordados com os pacientes estão: conceitos de dor e sua finalidade; fisiologia da dor; características e diferenças entre dores agudas e crônicas; diferença entre lesão e dor, e sua relações; atuação do sistema nervoso na percepção da dor; como controlar a dor¹¹².



7.1.2. Atividade física, condicionamento físico e exercícios terapêuticos (cinesioterapia)

Atividade física é qualquer movimento que produza gasto de energia acima dos níveis de repouso. Quando é planejada e estruturada com o objetivo de melhorar ou manter os componentes físicos, como a estrutura muscular, a flexibilidade e o equilíbrio, esta é denominada condicionamento ou exercício físico. Dessa forma, todo exercício físico é uma atividade física, mas nem toda atividade física é um exercício físico¹¹³.

Exercícios terapêuticos ou cinesioterapia são exercícios físicos que atendem a objetivos específicos a depender do quadro clínico do paciente. Em geral, os benefícios dos exercícios terapêuticos nos pacientes com dor crônica vão além daqueles esperados para os sistemas osteomioarticular e cardiovascular e incluem os efeitos neuroendócrinos e a plasticidade do SNC¹¹⁴.

Estudos sugerem que a inclusão de exercícios terapêuticos e prática regular de atividade física/práticas corporais reduzem a dor e melhoram a qualidade de vida de pacientes com dor crônica, se comparado ao cuidado usual apenas¹¹⁵.

Pacientes com OA de joelho devem ser encaminhados à fisioterapia, tão logo se estabeleça o diagnóstico, como parte do tratamento conservador. O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de joelho e quadril quanto à possibilidade de realização fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível a modalidade na rede local (Material Suplementar 1 e 2).

Exercícios aeróbicos podem resultar em melhora da funcionalidade e da resistência, e do controle da neuropatia, quando há diabetes como comorbidade. Eles podem ser indicados para pacientes com dor crônica persistente de intensidade moderada a grave, principalmente em indivíduos com dores em região de coluna, dor miofascial, fibromialgia ou osteoartrite de membros inferiores. Pessoas com doenças cardíacas ou com fatores de risco para estas doenças devem ser avaliadas pelo médico antes de iniciar um programa de exercícios vigorosos¹⁰⁷.

Cabe destacar que um grupo especial de pacientes com dor crônica pode experimentar dificuldades para se engajar nos programas mais tradicionais de exercícios terapêuticos ou atividade física, em geral, por apresentarem tanto uma redução dos mecanismos endógenos de controle da dor quanto pela presença de fatores psicossociais associados, como o medo da dor relacionada ao movimento. Nesses casos, há recomendações mais recentes do uso de técnicas de exposição gradual a exercícios

físicos e atividades funcionais. Portanto, deve-se levar em consideração tanto a integridade do controle inibitório endógeno quanto as necessidades, habilidades e preferências do paciente na tomada de decisão sobre modalidades de atividades físicas ou protocolos de exercícios terapêuticos¹¹⁶.

Todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente com dor crônica devem incentivá-los a manter suas atividades habituais e práticas corporais tanto quanto possível, e a aderir e manter a prática de atividades físicas regulares adequadas. Essas recomendações aos pacientes devem incluir orientações sobre evitar o repouso absoluto, a menos que seja estritamente necessário como parte do tratamento, como por exemplo no período pós-operatório imediato, até o planejamento de estratégias de manutenção de níveis mínimos de atividade física regular como forma de manter os ganhos de protocolos terapêuticos prévios.

Adultos a partir de 18 anos sem limitações funcionais devem reduzir o tempo gasto de forma sedentária (especialmente sentado e deitado) por longos períodos de tempo e realizar, ao menos, 150 minutos de atividade física moderada em blocos de 10 minutos ou mais por semana. Pelo menos 75 minutos devem ser destinados a uma atividade física de moderada a vigorosa ou ainda incluir, ao menos duas vezes por semana, alguma atividade que envolva sobrecarga para ganho de massa muscular. Para idosos, as recomendações de nível de atividade são as mesmas dos adultos, adicionando-se exercícios de equilíbrio para auxiliar na prevenção de quedas e na manutenção das capacidades para realização das atividades diárias. Crianças e adolescentes devem realizar, ao menos, 60 minutos por dia de atividade física moderada a vigorosa para obter benefícios físicos, mentais e cognitivos. Recomenda-se ainda que este subgrupo reduza o comportamento sedentário, principalmente o tempo gasto em frente à televisão ou com outros dispositivos, como celulares, *tablets* e computadores^{117,118}.

Os indivíduos com dor crônica também devem receber orientações quanto à postura e ergonomia. A ocorrência de dor em determinados períodos do dia pode estar relacionada com a sobrecarga mecânica na musculatura utilizada, sendo essencial orientar os usuários a fazer intervalos e mudar de atividades de forma rotineira, podendo ser sugerido o uso de um despertador para lembrar da pausa, conforme a disponibilidade⁸⁴.



7.1.3. Agulhamento seco e compressão isquêmica de pontos gatilhos

Agulhamento seco é uma técnica invasiva que consiste na inserção de agulhas finas de monofilamento, sem o uso de medicamento, em músculos, ligamentos, tendões, fáscia subcutânea e tecido cicatricial. Nesse PDCT, o agulhamento seco se refere estritamente a um procedimento intramuscular envolvendo o tratamento isolado de PG miofasciais. Existem evidências de que o agulhamento seco é eficaz na redução de dor crônica em região lombar¹¹⁹⁻¹²¹ e em dores musculoesqueléticas¹²². Em região cervical e ombro, o agulhamento seco se mostrou eficaz na redução da dor quando comparado ao tratamento simulado (*sham*) ou ausência de tratamento em curto ou médio prazos¹²³. Embora alguns estudos sejam de baixa qualidade, o agulhamento seco pode ser considerado como parte de um programa de controle da dor crônica.

A compressão isquêmica de PG miofasciais é outra opção terapêutica que pode ser considerada e envolve a digitopressão firme e sustentada no ponto com o músculo em uma posição totalmente alongada. A técnica de compressão isquêmica está associada a uma melhora no limiar de dor por pressão e redução da dor. Recomenda-se aplicar pressão sustentada na área ativa do PG por 10 a 20 segundos. O profissional sente uma redução da tensão local e o paciente frequentemente refere um desconforto, porém com alívio da dor. A pressão gradualmente aumenta à medida que a dor diminui. A terapia deve ser repetida de duas a três vezes por semana e a duração total dependerá da cronicidade da condição e da evolução clínica do indivíduo¹²⁴.

7.1.4. Recursos físicos

As modalidades de agente físico são geralmente entendidas como aquelas que produzem uma resposta terapêutica em tecidos moles por meio do uso de luz, água, som ou eletricidade. Elas podem incluir, mas não estão limitadas, o uso de fontes de aumento ou diminuição de temperatura (termoterapia), ondas de choque e ultrassom terapêutico, *laser* de baixa potência e dispositivos de estimulação elétrica transcutânea (TENS) para alívio de dor ou geração de contração muscular^{120,125,126}.

Existe um limitado corpo de evidência científica que suporta os benefícios do uso de modalidades físicas para o tratamento da dor crônica. A exceção é a laserterapia de baixa potência, que mostrou algum benefício em estudos maiores, como o alívio da dor e melhora da qualidade de vida¹²⁷⁻¹²⁹.

Entretanto, como a efetividade em mais de três meses após o tratamento é incerta e não há estudos de custo efetividade, o uso da laserterapia de baixa potência não é recomendado neste PCDT¹²⁰.

Revisões sistemáticas sobre técnicas como ultrassom terapêutico, ondas de choque, estimulação elétrica transcutânea, percutânea e transcranial e corrente interferencial indicam quantidade limitada de evidência para suas aplicações em pacientes com dor crônica primária, com resultados incertos após três meses de tratamento. Portanto, nesse momento e diante da síntese da melhor evidência disponível, este Protocolo não recomenda essas técnicas para o tratamento de pacientes com dor crônica¹²⁰.

Pode-se considerar o uso de estimulação elétrica, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor em pacientes com OA de joelho. Assim como o uso de dispositivos auxiliares (por exemplo, bengalas) como apoio ao tratamento principal para pessoas com OA de joelho que tenham problemas específicos em atividades de vida diária (Material Suplementar 1).

7.1.5. Terapia Manual

Terapia manual é definida como uma variedade de técnicas “*hands-on*” realizadas para melhorar a extensibilidade dos tecidos moles, aumentar a amplitude de movimento de complexos articulares, mobilizar ou manipular tecidos moles e articulações, induzir relaxamento, alterar a função muscular, modular a dor e reduzir edema dos tecidos moles, inflamação ou restrição de movimento. Essas técnicas podem incluir mover, passivamente ou associada à contração muscular, as articulações em direções específicas e em diferentes velocidades para recuperar o movimento (mobilização e manipulação das articulações), alongar a musculatura, realizar movimentos passivos da parte do corpo afetada ou fazer com que o paciente mova a parte do corpo contra a resistência do terapeuta para melhorar a ativação e controle muscular. Técnicas específicas aplicadas aos demais tecidos moles, como fáscias, também podem ser usadas para melhorar a mobilidade e a função de tecidos e músculos¹³⁰.

Em geral, existe um limitado corpo de evidência científica que suporta os benefícios do uso de terapia manual para o tratamento da dor crônica. A maioria dos estudos se baseia em regiões específicas e avalia uma variedade de técnicas de diferentes intensidades de estresse mecânico aplicado aos tecidos (dor em pescoço ou lombar)^{131–134}. Embora os estudos apresentem baixa qualidade da evidência para

os desfechos em relação à redução da dor e melhora da funcionalidade, a terapia manual deve ser considerada como uma opção de tratamento em um contexto multimodal^{61,120,135}.

7.1.6. Acupuntura

A acupuntura compreende um conjunto de procedimentos que permite o estímulo preciso de locais anatômicos definidos, por meio da inserção de agulhas filiformes metálicas para promoção, manutenção e recuperação da saúde, bem como para prevenção de agravos e doenças. Esta modalidade terapêutica tem sido utilizada para o tratamento da dor crônica, com resultados positivos em redução de dor e melhora da qualidade de vida em até três meses. A longo prazo, existem evidências de que os efeitos da acupuntura se mantêm por até um ano, nos casos de cefaleia, osteoartrite e dor musculoesquelética¹³⁶. Deste modo, a acupuntura pode ser considerada uma opção viável para o tratamento da dor crônica.

Orienta-se que o atendimento seja descontinuado caso o paciente não esteja experimentando uma melhora significativa já no primeiro mês de tratamento¹²⁰. Há uma variedade considerável entre os tipos de técnicas de acupuntura empregadas e, por isso, a escolha da forma de administração da acupuntura depende das necessidades de alívio de dor dos pacientes e da sua disponibilidade nos serviços públicos de saúde¹²⁰.

Em pacientes adultos com OA de joelho e quadril, existem evidências insuficientes para recomendar a acupuntura na redução da dor ou melhora da função (Material Suplementar 1 e 2).

7.1.7. Terapia Cognitivo-Comportamental

A terapia comportamental e a educação em dor do paciente são formas de ajudar/ensinar o paciente a compreender que a dor não é apenas um fenômeno somático mas também é influenciada por fatores psicológicos como percepção, atenção, pensamentos e sentimentos⁶. A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) propõe que emoções e comportamentos não são influenciados somente por eventos e acontecimentos, mas pela forma que se percebe e atribui significados a determinadas situações.

Neste modelo, a pessoa se orienta em relação às suas vivências com base na sua matriz de esquemas. Um esquema é uma estrutura cognitiva que filtra, codifica e avalia os estímulos aos quais o organismo é submetido. Por meio da matriz de esquemas, o indivíduo consegue se orientar em relação ao tempo e ao espaço e categorizar e interpretar experiências de maneira significativa. Esquemas primitivos mal-adaptativos podem se tornar extremamente duradouros. Neste modelo, o paciente aprende a avaliar de maneira crítica os pensamentos que emergem automaticamente e a gerar pensamentos alternativos mais adaptativos. A partir daí, crenças subjacentes aos pensamentos automáticos são identificadas e desafiadas, como também distorções cognitivas¹³⁷.

Alguns estudos demonstram que crenças disfuncionais e pensamentos catastróficos contribuem para o aumento da intensidade dolorosa e que a crença no sucesso terapêutico leva o indivíduo a tolerar melhor a sua dor¹³⁸. Desse modo, fatores cognitivos e comportamentais podem exacerbar a dor e o sofrimento, além de contribuir para a incapacidade e mudanças nos estados de humor¹³⁹. A utilização de técnicas da abordagem cognitiva-comportamental em pacientes com dor crônica advém do fato que as crenças, atitudes, valores e comportamentos relacionados à dor são culturalmente adquiridos e podem ser modificados¹⁴⁰.

A TCC tem se mostrado eficaz para redução da dor e melhora da funcionalidade nos domínios social e ocupacional, com redução das incapacidades. Existem evidências de que essa abordagem também pode facilitar o retorno do indivíduo a suas atividades laborais e no desmame de opioides. Deste modo, a TCC pode ser aplicada no tratamento da dor crônica^{61,107}. A frequência e duração do tratamento dependerá das necessidades do indivíduo e da avaliação do profissional responsável. Caso não haja adesão ao tratamento, melhora comportamental ou comprometimento cognitivo, sugere-se interromper esta terapia¹⁰⁷.

7.1.8. Cuidados Paliativos

Com o aumento da sobrevida da população em geral, também a dor crônica por sequelas de doenças ou tratamentos ganha importância em cuidados paliativos¹⁴¹. Cuidados paliativos são aqueles necessários à “prevenção e alívio do sofrimento devido a problemas sérios ou ameaçadores à vida, ou a seu tratamento”. Além da dor, os cuidados paliativos abordam todo o indivíduo de maneira multidimensional, abrangendo aspectos físicos, psicológicos, sociais e espirituais¹⁴². O termo “dor total” refere-se à percepção de todos estes aspectos^{143,144}. Assim, considerando o paciente em sua

perspectiva integral, a Atenção Primária à Saúde (APS) assume papel fundamental no cuidado paliativo e no controle da dor.

7.2. Tratamento medicamentoso

Tratamentos medicamentosos, inseridos em uma abordagem multimodal, desempenham papel importante no controle da dor. A escolha do medicamento deve considerar a natureza da dor e, frequentemente, será necessário associar mais de uma classe medicamentosa para melhor controle algico. A combinação de diferentes medicamentos para o tratamento da dor permite que eles atuem de forma sinérgica, possibilitando a obtenção do maior benefício possível de cada medicamento, com doses mais baixas e menor perfil de eventos adversos¹⁴⁵. Como a abordagem difere de acordo com o tipo de dor, os tratamentos serão apresentados de acordo com as classificações (dor nociceptiva, neuropática, nociplástica e mista).

O tratamento medicamentoso preconizado neste Protocolo inclui aqueles medicamentos disponíveis no âmbito do Sistema Único de Saúde. Neste sentido, não são recomendados o uso de medicamentos avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e cuja decisão do Ministério da Saúde foi pela sua não incorporação : diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética (Portaria SCTIE/MS nº 45, de 20 de julho de 2021)¹⁴⁶; opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica (Portaria SCTIE/MS nº 46, de 20 de julho de 2021)¹⁴⁷; opioides fracos (codeína e tramadol) e morfina em baixa dose para o tratamento da dor crônica (Portaria SCTIE/MS nº 59, de 20 de julho de 2021)¹⁴⁸; anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite (Portaria SCTIE/MS nº 48, de 20 de julho de 2021)¹⁴⁹; lidocaína para dor neuropática localizada (Portaria SCTIE/MS nº 50, de 2 de agosto de 2021)¹⁵⁰; pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia (Portaria SCTIE/MS nº 51, de 2 de agosto de 2021)¹⁵¹; e duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia (Portaria SCTIE/MS nº 52, de 2 de agosto de 2021)¹⁵².

Ainda, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 53, de 23 de novembro de 2017, o naproxeno teve seu uso ampliado para osteoartrite de quadril e joelho no âmbito do SUS. Nesse sentido, este Protocolo preconiza o uso desse medicamento apenas para o tratamento destas condições, em consonância com a recomendação da Conitec (Relatório de Recomendação nº 298, de agosto de 2017).



7.2.1. Dor nociceptiva

Dentre as alternativas medicamentosas, opioides e AINEs consistem no principal tratamento para dor crônica musculoesquelética. O uso de AINEs como Ibuprofeno está associado a melhoras modestas, porém consideráveis na intensidade da dor lombar e por osteoartrite quando comparado ao placebo^{135,153–155}, sendo recomendado para estas indicações. Deve-se, entretanto, levar em consideração o risco de eventos adversos gastrointestinais e cardiovasculares quando da prescrição desta classe medicamentosa¹³⁵.

O uso do paracetamol está associado à redução da dor e melhora da funcionalidade em pacientes com osteoartrite de joelho e quadril. Seu uso pode ser associado a um AINE para que ocorra potencialização do efeito analgésico. Entretanto, devido ao aumento do risco de sangramento gastrointestinal, esta associação deve ser avaliada com cautela¹³⁵.

Opioides como codeína, morfina e metadona devem ser utilizados com parcimônia no tratamento da dor crônica não oncológica. Enquanto existem evidências robustas que suportem o uso desta classe medicamentosa a curto prazo em pacientes com dor crônica não oncológica, a eficácia e a segurança do uso prolongado são incertas^{156–158}.

Medicamentos adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes, não foram superiores ao placebo para o tratamento de dores musculoesqueléticas e dor lombar. Entretanto, em contextos em que há um componente de dor neuropática associada ou em casos em que existem componentes de sensibilização segmentar, pode-se considerar seu uso¹³⁵.

7.2.1.1. Osteoartrite de joelho e quadril

Orienta-se que o tratamento medicamentoso da OA de joelho e quadril se inicie com doses regulares de paracetamol de 500 mg, um a dois comprimidos de três a quatro vezes ao dia, não excedendo a 4 g de paracetamol diariamente (conforme a bula do medicamento). Ainda como alternativa de primeira linha para o tratamento da dor, sugere-se a prescrição de dipirona na dose de 500 mg, um a dois comprimidos até quatro vezes ao dia (conforme a bula do medicamento); de acordo com a resposta terapêutica e preferência de cada paciente (Material Suplementar 1 e 2).



Não existe evidência suficiente para recomendar a prescrição de AINE tópico como tratamento da OA de joelho para pacientes com alto risco de ocorrência de eventos adversos gastrointestinais.

Sugere-se a substituição ou associação do AINE oral não seletivo ibuprofeno (400 mg com intervalo de 6 a 8 horas) quando o paracetamol ou a dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor no paciente com OA de joelho e quadril (Material Suplementar 1 e 2), e caso estes pacientes apresentem risco de evento cardiovascular aconselha-se o uso de naproxeno (250 a 500 mg duas vezes ao dia) (Portaria SCTIE/MS nº 53, de 23 de novembro de 2017).

Orienta-se que a prescrição de AINE oral seja na menor dose individual efetiva durante o menor período de tempo possível para pacientes com OA de joelho e quadril e caso o seu uso se prolongue por mais de cinco dias em pacientes com história pregressa de eventos gastrointestinais, sugere-se o uso concomitante de omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum) (Material Suplementar 1 e 2).

Para pacientes com OA de joelho e quadril que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomenda-se considerar ou manter prescrição de paracetamol ou dipirona evitando prescrever um AINE (seletivo ou não seletivo) (Material Suplementar 1 e 2).

O uso de sulfato de condroitina, glucosamina ou sua associação não é recomendada para tratar a dor ou melhorar a função na OA de joelho. Ainda, injeções intra-articulares de corticosteroides ou ácido hialurônico não são recomendadas para o controle da dor ou melhora da função em pacientes com OA de joelho e quadril (Material Suplementar 1 e 2).

7.2.2. Dor neuropática

O tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos adjuvantes analgésicos. Dentre os anticonvulsivantes, destaca-se a gabapentina para o tratamento da dor neuropática pós-herpética, neuropatia diabética, dor neuropática mista, assim como em pacientes com hanseníase. Nestes pacientes, o tratamento com gabapentina se mostrou superior ao placebo para o alívio da dor^{135,159}. A carbamazepina pode ser considerada para o tratamento de neuralgia do trigêmeo e de dor neuropática de outras origens¹⁶⁰.

Alguns antidepressivos têm ação analgésica, como os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores seletivos de recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN). As evidências existentes atualmente

são mais robustas para os ADT. Similarmente, os ADT são eficazes para o tratamento da dor neuropática decorrente de lesão de medula, neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e dor pós acidente vascular encefálico (AVE) ^{135,160,161}.

Conforme mencionado anteriormente, a prescrição de opioides deve ser feita com cautela para pacientes com dor crônica, incluindo dor neuropática ¹⁶⁰. Uma revisão sistemática evidenciou que o uso de opioides resulta em redução de dor em curto prazo (4 a 12 semanas) para pacientes com neuralgia pós-herpética e neuropatias periféricas. Os efeitos a longo prazo, entretanto, são desconhecidos ¹⁶². Similarmente, uma revisão sistemática, avaliando o uso da morfina para tratamento de dor neuropática, mostrou que embora os pacientes tenham apresentado redução significativa da dor, a evidência era de muito baixa qualidade, sendo considerada insuficiente para apoiar o uso da morfina para esta indicação ¹⁶³. Portanto, caso seja necessário o uso de opióides (por exemplo, em caso de exacerbações de dor ou dor intratável), recomenda-se prescrever a menor dose efetiva, com avaliação regular de riscos e benefícios ¹⁶⁴.

7.2.3. Dor nociplástica

As classes de medicamentos com mais evidências de eficácia incluem ADT (por exemplo, amitriptilina e nortriptilina) que se mostraram eficazes na melhora do sono e da dor; os ISRSN; e os gabapentinóides, como a gabapentina ¹⁶⁵.

Como a fibromialgia é a principal condição associada a dor nociplástica, o uso de ADT, como a amitriptilina, promove reduções significativas da dor, melhora do sono e qualidade de vida relacionada à saúde. Por sua vez, os tratamentos com pregabalina e duloxetina não foram incorporados ao SUS para o tratamento da fibromialgia ¹⁵¹⁻¹⁵².

Antiinflamatórios não esteroidais, paracetamol e opioides são menos efetivos para o controle da dor nociplástica, e o uso de opioides para pacientes com esse tipo de dor é desencorajado ¹⁶⁶. A evidência que justifica o uso de relaxantes musculares para o controle da dor é incerta e limitada. Revisão sistemática que avaliou o uso de relaxantes musculares não benzodiazepínicos evidenciou que essa classe de medicamentos é capaz de promover redução de dor, embora clinicamente insignificante ¹⁶⁷. Não há clareza sobre o uso de relaxantes musculares para o tratamento da dor crônica, assim, seu uso não está recomendado neste PCDT ^{6,168}.

Quando o quadro é associado a outras condições clínicas que geram estímulos algícos contínuos, como na osteoartrose, pode ser útil a administração de AINE e opioides fracos por curtos períodos para controle da dor⁶.

Frequentemente, os pacientes se beneficiam de duas ou três classes de medicamentos administrados em conjunto, enquanto outros pacientes necessitam de apenas uma classe⁶.

7.2.4. Dor mista

A dor mista pode envolver componentes de dor nociplástica, neuropática ou nociceptiva. Atualmente, não existem tratamentos definitivos para este tipo de dor e eles são brevemente abordados em estudos científicos^{169–171}. Entretanto, acredita-se que uma combinação de tratamentos seja necessária considerando as diferentes características de dor apresentadas¹⁷².

7.2.5. Dor Oncológica

Para pacientes oncológicos, o tratamento da dor tem como objetivo reduzi-la a níveis que permitam uma qualidade de vida considerada aceitável pelo paciente¹⁷³. O tratamento da dor oncológica frequentemente segue as recomendações da OMS, por meio da escada analgésica da dor¹⁷⁴. Ela considera a prescrição de medicamentos não-opioides, adjuvantes (antidepressivos e anticonvulsivantes) e opioides, cuja seleção dependerá da intensidade da dor¹⁷⁵ (**Figura 1**).

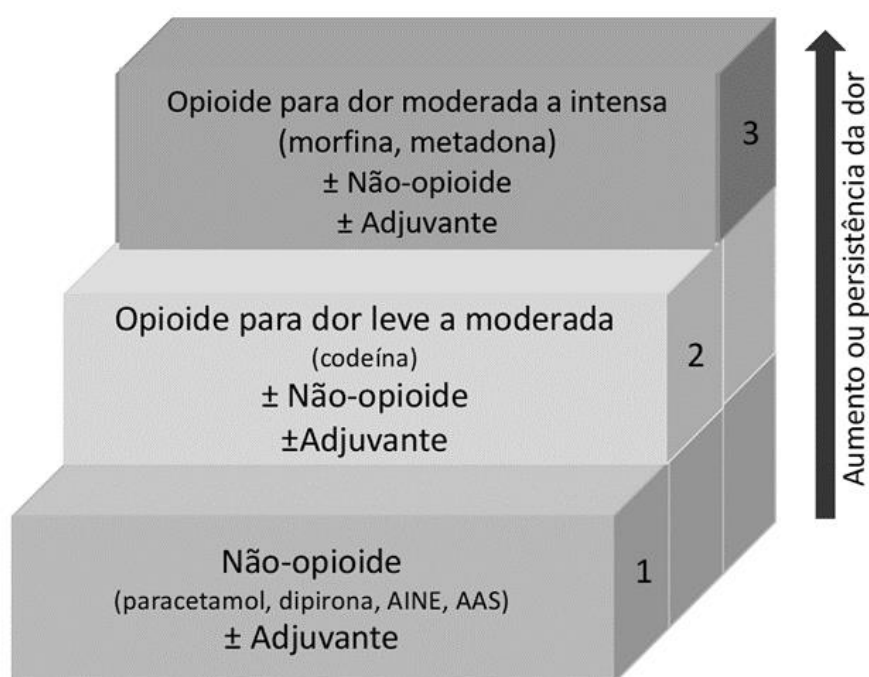


Figura 1. Escada analgésica da dor adaptada.

Fonte: Adaptada de OMS, 1987.

O primeiro degrau da escada corresponde a indivíduos que apresentam dor leve. Nesse contexto, devem ser prescritos paracetamol ou AINEs. Não há evidências conclusivas que favoreçam o uso de um AINE em detrimento de outro¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

O segundo degrau corresponde a pacientes que apresentam intensidade moderada de dor ou que não responderam ao tratamento proposto anteriormente. Deve-se priorizar o uso de opioides leves (codeína), em monoterapia ou associado aos medicamentos não-opioides elencados no primeiro degrau¹⁸⁰⁻¹⁸².

Já o terceiro degrau corresponde ao tratamento recomendado àqueles indivíduos que apresentam dor de forte intensidade ou que não responderam ao tratamento indicado no segundo degrau. Nesse contexto, opioides fortes, como morfina e metadona, são os pilares do tratamento. Eles podem ser prescritos isoladamente ou em combinação com não-opioides¹⁸⁰⁻¹⁸². Em pacientes com alto risco para sobredose (por exemplo, com histórico de abuso ou de *overdose*), deve-se considerar co-prescrição de naloxona¹⁸³. O tratamento deve iniciar com a prescrição de opioides de liberação imediata e, uma vez

identificada a dose ideal para o paciente, pode-se considerar a prescrição de opioides de liberação prolongada^{180,181}. Todos os pacientes devem utilizar analgésicos em horários fixos, com prescrição de doses de resgate para o tratamento da dor episódica¹⁸⁰⁻¹⁸².

Adicionalmente a estes medicamentos, em qualquer degrau da escada analgésica pode ser considerado o uso de adjuvantes com intuito de potencializar a analgesia, permitindo a redução das doses de opioides e, conseqüentemente, de eventos adversos relacionados a ele¹⁸⁰.

Indivíduos com câncer também podem apresentar dor neuropática (dor neuropática oncológica), que resulta de lesão de sistema nervoso central ou periférico, decorrente de compressão ou infiltração do tumor ou da toxicidade associada ao tratamento. Nesses casos, o tratamento envolve uma abordagem multimodal de medidas medicamentosas e não-medicamentosas. No último caso, adjuvantes e opioides constituem a primeira linha de tratamento, podendo ser associada a adjuvantes em caso de resposta parcial^{180,182}.

Em caso de ausência de resposta ou eventos adversos não toleráveis, pode ser necessária a mudança (rotação) de opioides. Embora não tenha eficácia comprovada por meio de estudos clínicos, trata-se de uma prática amplamente empregada para promover melhorias no controle da dor. Deve-se, entretanto, fazer o cálculo de equivalência analgésica dos opioides^{180,181}. No caso da conversão morfina-metadona, a razão varia de 1:5 a 1:12 e deve considerar o tempo de meia-vida da metadona e variações individuais. Portanto, essa conversão deve ser feita somente por profissionais experientes¹⁸¹.

Independentemente do medicamento ou da combinação prescrita, é essencial a reavaliação regular para verificar a manutenção do efeito analgésico e se o controle da dor está sendo adequado. Caso o usuário não esteja se beneficiando do tratamento proposto após duas a quatro semanas de uso dos medicamentos em doses adequadas, é pouco provável que apresente resposta posteriormente. Assim, deve-se interromper o tratamento e buscar alternativas terapêuticas¹³⁵.

7.3. Uso adequado de opioides

Há discussões na literatura que apontam a possibilidade de que médicos e provedores de saúde receiem prescrever opioides por causa de seus eventos adversos, receio de que o paciente venha a desenvolver dependência, vício ou abuso (opiofobia). Entretanto, é necessário que pacientes com dor



crônica de moderada a grave recebam a melhor terapia disponível. Ademais, os pacientes experimentam a dor de forma distinta e também respondam à terapia de forma particular. A conduta terapêutica deve ser individualizada e pode envolver etapas, como a titulação da dose, ajustes e transição para uma prescrição racional e segura⁶¹.

O comportamento médico acerca de opioides já foi endereçado em alguns estudos. Por exemplo, um inquérito canadense investigou as percepções de médicos acerca das diretrizes para terapia com opioides e dor crônica não oncológica. Barreiras de implementação citadas pelos médicos foram: resistência dos pacientes (66%), barreiras financeiras ao tratamento não medicamentoso (63%) e indisponibilidade do tratamento não medicamentoso (63%). A maioria dos respondedores sentiu que aumentar a cobertura do tratamento de dor crônica por parte das seguradoras (60%) e a maior disponibilidade dos serviços de tratamento de dor crônica (55%) facilitariam a implementação das diretrizes clínicas. Os prescritores também solicitaram educação médica continuada sobre o cuidado de pacientes exigentes, resistentes ou que não aderiam ao uso crônico de opioides (58%) e instrução sobre outras opções disponíveis para o controle da dor crônica que não fossem os opioides (44%)¹⁸⁴.

A conduta deve ser individualizada, discutida entre médicos e pacientes. Além disso, cabe também a reflexão sobre a necessidade de educação continuada dos médicos acerca da prescrição segura, educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente esses medicamentos, com garantia do acesso a medidas medicamentosas e não medicamentosas para o controle da dor^{8,11,68}. Outras medidas possíveis para evitar o uso abusivo desses medicamentos incluem métodos de controle de prescrição efetivos, particularmente em ambulatório, e o monitoramento de eventos adversos e de uso inadequado dos medicamentos¹⁵.

Destaca-se também o papel do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), instituído pela Portaria GM/MS nº 529/2013 e atualmente estabelecido por meio da Portaria de Consolidação nº 5/2017, cujo objetivo é contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional e para minimizar erros no uso de medicamentos.

7.4. Fármacos

- Ácido acetilsalicílico: comprimidos de 500 mg;
- Ácido valpróico: comprimidos de 250 ou 500 mg; cápsulas de 250 mg; xarope 50 mg/mL;

- Carbamazepina: comprimidos de 200 ou 400 mg; suspensão oral 20 mg/mL;
- Cloridrato de amitriptilina: comprimidos de 25 ou 75 mg;
- Cloridrato de clomipramina: comprimidos de 10 ou 25 mg;
- Cloridrato de metadona: comprimidos de 5 ou 10 mg; solução injetável de 10 mg/mL;
- Cloridrato de nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 ou 75 mg;
- Dipirona: comprimidos de 500 mg; solução oral de 500 mg/mL;
- Fenitoína: comprimidos de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/mL;
- Fosfato de codeína: comprimidos de 30 ou 60 mg; solução oral de 3 mg/mL; solução injetável de 30 mg/mL;
- Gabapentina: cápsulas de 300 ou 400 mg;
- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 ou 600 mg; suspensão oral de 50 mg/mL;
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg;
- Omeprazol: comprimidos de 10 e 20 mg;
- Paracetamol: comprimidos de 500 mg; solução oral de 200 mg/mL;
- Sulfato de morfina: comprimidos de 10 ou 30 mg; cápsulas de liberação prolongada de 30, 60 ou 100 mg; solução oral de 10 mg/mL; solução injetável de 10 mg/mL;
- Valproato de sódio: comprimidos de 250 ou 500 mg; cápsulas de 250 mg; xarope de 50 mg/mL.

7.5. Esquemas terapêuticos

Os esquemas terapêuticos dos medicamentos preconizados no presente PCDT estão descritos no **Erro!**

Fonte de referência não encontrada.2.

Quadro 2. Esquemas terapêuticos dos medicamentos preconizados.

Fármaco	Posologia
Ácido acetilsalicílico	Adultos: 1 a 2 comprimidos. Se necessário, repetir a cada 4 ou 8 horas, com máximo de 8 comprimidos/dia. Crianças a partir de 12 anos: 1 comprimido. Se necessário, repetir a cada 4 a 8 horas, até 3 vezes por dia. Tomar os comprimidos preferencialmente após as refeições, com bastante líquido.
Ácido valproico ou valproato de sódio	Adultos e crianças > 12 anos: 250 a 750 mg/dia; dose máxima de 60 mg/kg/dia Crianças < 12 anos: 10 a 60 mg/kg/dia; dose máxima de 60 mg/kg/dia
Carbamazepina	Adultos e crianças > 12 anos: dose inicial de 200 a 400 mg/dia, com elevação gradual até obtenção da melhora da dor (geralmente 200 mg 3 a 4 vezes por dia) para neuralgia do trigêmeo; média de 200 mg 2 a 4 vezes por dia para neuropatia diabética dolorosa; dose máxima de 1.200 mg/dia.

Fármaco	Posologia
	Crianças de 6 a 12 meses: 5 a 20 mg/kg/dia; dose máxima de 35 mg/dia.
Cloridrato de amitriptilina	Adultos: 25 a 100 mg/dia; dose máxima: 150 mg/dia. Crianças (acima de 12 anos) e adolescentes: 25 mg ou 0,1 a 2 mg/kg/dia.
Cloridrato de clomipramina	Adultos: 10 a 150 mg/dia Idosos: Iniciar o tratamento com 10 mg/dia e aumentar gradualmente a posologia até uma dose ideal de 30 - 50 mg dia, sendo mantido até o final do tratamento.
Cloridrato de metadona	Adultos: 2,5 a 10 mg a cada 6, 8 ou 12 horas; dose máxima de 40 mg/dia
Cloridrato de nortriptilina	Adultos: 10 a 150 mg/ dia; dose máxima: 150 mg/dia. Idosos: 10 a 50 mg/dia. Crianças 6 a 12 anos: 1 a 3 mg/kg/dia. Crianças acima de 12 anos: 30 a 50 mg/dia; dose máxima de 50 mg/dia.
Dipirona	Indivíduos > 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia ou 10 a 20 mL em administração única ou até o máximo de 20 mL, 4 vezes ao dia. Pacientes pediátricos: 10 – 25 mg/kg a cada 6 horas. Crianças menores de 3 meses ou com menos de 5 kg não devem utilizar esse medicamento.
Fenitoína	Adultos e crianças > 12 anos: 100 a 600 mg/dia; dose máxima: 600 mg/dia Crianças < 12 anos: 5 a 20 mg/kg/dia; dose máxima 300 mg/dia.
Fosfato de codeína	Adultos: 30 a 60 mg, 3 a 4 vezes/dia; dose máxima de 360 mg/dia. Idosos: dose inicial de 15 mg de 4/4 horas; dose máxima de 360 mg/dia Crianças e adolescentes: 0,5 a 1,0 mg/kg/ dose a cada 4 a 6 horas; dose máxima de 60 mg/dia.
Gabapentina	Adultos: 900 mg, 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada até a dose máxima de 3.600 mg/dia. Crianças de 3-12 anos: 10-50 mg/kg/dia.
Ibuprofeno	Adultos: 200 a 600 mg, 3 a 4 vezes/dia ou 40 gotas (200 mg) a 160 gotas (800 mg), podendo ser repetida por, no máximo, 4 vezes em um período de 24 horas; dose máxima de 3.200 mg/dia. Crianças a partir de 6 meses: 1 a 2 gotas/kg 3 a 4 vezes por dia, não excedendo 40 gotas/dose; dose máxima de 160 gotas/dia. Pacientes pediátricos, menores de 12 anos, não devem exceder a dose máxima de 40 gotas (200 mg) por dose e 160 gotas (800 mg) por um período de 24 horas.
Naproxeno	Adultos: 250 mg, 1 a 2 vezes/dia, ou 500 mg 1 vez/dia. A dose diária de 500 mg não deve ser excedida, salvo se sob prescrição médica.
Paracetamol	Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 a 2 comprimidos, 3 a 4 vezes/dia; dose máxima de 4.000 mg/dia. Crianças abaixo de 12 anos: 10 a 15 mg/kg a cada 4 ou 6 horas; dose máxima de 75 mg/kg/dia.

Fármaco	Posologia
Sulfato de morfina	-Morfina oral: Comprimido, solução oral e gotas – ação curta: Adultos: iniciar com 5 a 30 mg a cada 4 horas; não há dose máxima, devendo ser estabelecida de acordo com tolerância individual. Para a maioria dos pacientes, esta dose é de cerca de 180 mg/dia Idosos: dose inicial de 5 mg a 4 horas Crianças e adolescentes: 0,1 a 0,4 mg/kg/dose a cada 4 horas. Cápsulas de liberação prolongada: Iniciar após estabelecimento da dose ideal com a morfina de liberação imediata. Adultos: 30 a 100 mg a cada 12 horas Morfina injetável: Adultos: a conversão de dose deve considerar a proporção 1:3 (venosa:oral) Crianças e adolescentes: 0,1 mg/kg a cada 2 a 4 horas

7.6. Eventos adversos

Os principais eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados no presente PCDT estão descritos no **Erro! Fonte de referência não encontrada.3**.

Quadro 3. Principais eventos adversos associados ao uso dos medicamentos preconizados no presente PCDT.

Fármaco	Reações adversas
Ácido acetilsalicílico	- Distúrbios do trato gastrointestinal superior e inferior como sinais e sintomas de dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal. Por seu efeito antiagregante plaquetário, o uso do ácido acetilsalicílico pode resultar em aumento do risco de sangramento. Foram observadas hemorragias tais como hemorragia intra e pós-operatória, hematomas, epistaxe, hemorragias urogenitais e sangramento gengival. - Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, que incluem doença respiratória exacerbada por ácido acetilsalicílico, reações leves a moderadas podendo ter como manifestações <i>rash</i> cutâneo, urticária, edema, prurido, rinite, congestão nasal, alterações cardio-respiratórias e, muito raramente, reações graves, como choque anafilático. - Deve ser usado com cautela em pacientes com função hepática anormal e com função renal anormal.
Ácido valproico ou valproato de sódio	Mais comumente, podem ocorrer trombocitopenia, aumento ou perda de peso, sonolência, tremores, amnésia, ataxia, tontura, disgeusia, cefaleia, nistagmo, parestesia, alteração da fala, tinido, náusea, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos, alopecia, equimose, prurido, <i>rash</i> cutâneo, diminuição ou aumento do apetite, astenia, alteração na marcha, edema periférico, sonhos anormais, labilidade emocional, estado de confusão, depressão, insônia, nervosismo, pensamento anormal, ambliopia, diplopia e infecções.

Fármaco	Reações adversas
Carbamazepina	Mais frequentemente, pode ocorrer leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético, conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos, ataxia, vertigem, sonolência, diplopia, distúrbio de acomodação visual, náusea, boca seca, urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica, aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), o qual geralmente não é clinicamente relevante, aumento da fosfatase alcalina do sangue e aumento das transaminases.
Cloridrato de amitriptilina	Podem ocorrer distúrbios do sono, acatisia, letargia, sedação, sonolência, aumento do apetite, ansiedade, cefaleia, tonturas, hipotensão ortostática, alongamento do PR e prolongamento do QRS do eletrocardiograma (ECG), alentecimento da condução atrioventricular, taquicardia sinusal, arritmia cardíaca complexa, xerostomia, obstipação, náusea, vômitos, coriza, mal-estar, mialgia, tremor, sensação de fraqueza, retenção urinária, inibição da ejaculação, turvação visual, episódios de mania, indução do suicídio, sangramento gastrointestinal, entre outros.
Cloridrato de clomipramina	- Mais comumente, podem ocorrer taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão ortostática, alterações clinicamente irrelevantes do ECG em pacientes sem doença cardíaca, zumbido, alterações da acomodação visual, visão borrada, midríase, náusea, boca seca, constipação, vômito, distúrbios gastrointestinais, diarreia, fadiga, aumento de peso, aumento de transaminases hepáticas, aumento ou diminuição do apetite, fraqueza muscular, tontura, tremores, cefaleia, mioclonia, distúrbio de atenção, inquietação, estado de confusão, desorientação, alucinações (particularmente em pacientes idosos e em pacientes portadores da doença de Parkinson), ansiedade, agitação, distúrbios do sono, mania, hipomania, agressividade, despersonalização, agravamento da depressão, distúrbios do sono, pesadelos, delírio, distúrbios da micção, distúrbios da libido, disfunção erétil, bocejos, hiperidrose, dermatites alérgicas, reação de fotossensibilidade, prurido, fogachos. - As reações adversas são geralmente leves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem.
Cloridrato de Metadona	- Pode ocorrer depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque, tendo também ocorrido parada cardíaca. - Mais frequentemente, pode ocorrer dificuldade para respirar, delírio, tontura, sedação, náuseas, vômitos e transpiração, sendo mais pronunciados em pacientes em uso ambulatorial do medicamento e naqueles que não estão sofrendo de dor grave. Para estes pacientes, recomendam-se doses menores. Algumas reações adversas, em pacientes em uso ambulatorial, podem ser diminuídas se o paciente estiver deitado. - Menos frequentemente pode ocorrer fraqueza, dor de cabeça, euforia, insônia, boca seca, perda de apetite, constipação, taquicardia e dificuldade para urinar.
Cloridrato de nortriptilina	Pode ocorrer alteração da pressão arterial, taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, parada cardíaca, acidente vascular cerebral, confusão mental, desorientação, ansiedade, agitação; insônia, pânico, pesadelos, hipomania, exacerbação de psicoses, torpor, parestesia de extremidades, ataxia, tremores, neuropatia periférica, sintomas extrapiramidais, boca seca, visão turva, distúrbios da acomodação visual, constipação, retenção urinária, erupção cutânea, edema, agranulocitose, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia, náusea e vômito, anorexia, dor epigástrica, diarreia, alterações do paladar, estomatite, cólicas abdominais, glossite, cefaleia, alopecia.
Dipirona	A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais.

Fármaco	Reações adversas
	• Pode ocorrer anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Os sinais típicos de agranulocitose incluem lesões inflamatórias na mucosa, inflamação na garganta e febre. Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas. • Podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides).
Fenitoína	• Ocasionalmente, pode ocorrer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea, síndrome de hipersensibilidade, anormalidades de imunoglobulinas, comprometimento da memória, amnésia, distúrbios na atenção, afasia, coordenação reduzida, confusão mental, nistagmo, ataxia, dificuldade na fala tontura, insônia, discinesias, neuropatia periférica, sonolência, náusea, vômitos, constipação, hepatite tóxica, dano hepático e hiperplasia gengival, erupções cutâneas, erupções morboformes e escarlatiniformes, acentuação das características faciais, aumento dos lábios, hiperplasia gengival, hipertricrose. • Em tratamentos de longo prazo, pode ocorrer osteopenia, osteoporose, fraturas e diminuição da densidade mineral óssea, polineuropatia periférica.
Fosfato de codeína	• Muito frequentemente, pode ocorrer sudorese, obstipação, náuseas, vômitos, tontura e vertigem, sedação, desorientação, sonolência e dispneia, retenção urinária
Gabapentina	• Pode ocorrer leucopenia e diminuição dos glóbulos brancos, constipação, boca seca, náuseas e vômitos, tontura, sonolência, fadiga, cefaleia, depressão, confusão, nervosismo, ataxia, tremores, amnésia, ganho de peso, visão turva ou dupla, nistagmo, <i>rash</i> cutâneo, rinite, bronquite, faringite, tosse e infecções respiratórias, edema periférico, febre, dispepsia
Ibuprofeno	• Pode ocorrer hipersensibilidade, reação anafilática (reação alérgica generalizada). • Foram relatados tontura, dor de cabeça, distúrbio da visão, náusea, vômito, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, gastrite. • Foram observados agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia
Naproxeno	• Distúrbios cardiovasculares: edema, hipertensão e insuficiência, eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). • Distúrbios gastrintestinais: úlceras pépticas, sangramento ou perfuração gastrintestinal, algumas vezes fatal, especialmente em idosos; náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn. Menos frequentemente, observou-se gastrite. • Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: muito raramente, ocorreram reações bolhosas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.
Paracetamol	• Muito raramente, foram observados reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema e erupção fixa medicamentosa. • Podem ocorrer aumentos nos níveis de transaminases hepáticas em pacientes que estejam utilizando doses terapêuticas. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol. • Pode ocorrer necrose hepática aguda com progressão para insuficiência hepática fulminante mesmo com doses isoladas. Doses baixas podem tornar-se tóxicas em

Fármaco	Reações adversas
	doentes depletados de glicogênio (abuso de bebidas alcoólicas, dieta, anorexia, disfunção hepática, uso de medicamentos ou substâncias hepatotóxicos).
Sulfato de Morfina	- Os maiores riscos com a morfina incluem depressão respiratória e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, choque e parada cardíaca. - Mais frequentemente, podem ocorrer tonturas, desorientação, agitação, vertigem, sedação, boca seca, náusea, vômito, transpiração, retenção urinária, constipação intestinal, prurido, urticária ou outras erupções cutâneas.

7.7. Tempo de tratamento – critérios de interrupção

O tempo de tratamento varia de acordo com a necessidade de cada paciente. A ausência de efeito analgésico nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos colaterais incontroláveis são critérios para interrupção do tratamento.

Uma melhora dos sintomas em 30% é considerada clinicamente significativa e 50% de melhora, um ótimo resultado. A dose ideal do medicamento é aquela que melhora a dor e a função do paciente em pelo menos 30%, com efeitos colaterais toleráveis¹⁸⁵. Entretanto, na prática clínica, muitos usuários esperam que o tratamento resolva completamente a sua dor e, portanto, respostas inferiores à desejada não são consideradas relevantes. Assim, é importante alinhar às expectativas dos pacientes e elucidar que o objetivo do tratamento é a melhora funcional, visto que muitas vezes não é possível eliminar completamente a dor crônica⁸⁴.

Em alguns casos de doença benigna, há possibilidade de suspensão total ou temporária do opioide após analgesia satisfatória, ou mesmo a cura da doença de base.

O uso de opioides por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva ou nociplástica (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia, entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência, não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população^{156–158}.

8. MONITORAMENTO

Dor é um fenômeno complexo que impacta diferentes dimensões da vida do indivíduo, resultando em perda de autonomia e piora da qualidade de vida. Desse modo, é essencial o desenvolvimento de ações para reduzir os seus impactos negativos¹⁵⁸. O acompanhamento do paciente com dor crônica deve ser

feito por equipe multidisciplinar, com atuação integrada nos diferentes níveis de atenção, em que as decisões são tomadas conjuntamente, incluindo também a opinião e a preferência dos usuários.

No **Erro! Fonte de referência não encontrada.**⁴, são apresentadas as frequências sugeridas de acompanhamento e de realização de exames laboratoriais e de imagem. Ressalta-se, entretanto, que estas frequências podem e devem ser alteradas de acordo com o julgamento clínico e com as necessidades individuais dos usuários.

Quadro 4. Frequência de acompanhamento de indivíduos com dor crônica.

Acompanhamento	Frequência
Consultas	
Equipe multidisciplinar (médico de família e comunidade, enfermeira, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional)	A cada três meses e de acordo com a necessidade
Médico especialista (ortopedista, fisiatra, reumatologista, paliativista, entre outros)	De acordo com a necessidade
Outros membros da equipe multidisciplinar (enfermeiro, farmacêutico, psicólogo, educador físico, entre outros)	
Exames laboratoriais e de imagem	
Hemograma, exames para avaliar função renal, função hepática, sódio, potássio, colesterol total e frações, triglicérides	Anual e de acordo com a necessidade
Velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), magnésio, cálcio total, fósforo, vitamina D, paratormônio (PTH), fator antinúcleo (FAN), fator reumatoide, eletroforese de proteínas, T3, T4 livre, TSH, Dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase, sorologias para hepatite B completa e hepatite C, HIV e sífilis, dosagem de ferro, ferritina, transferrina, ácido fólico e vitaminas B12	Para diagnóstico diferencial e de acordo com a necessidade
Exames de imagem - raios x, ultrassonografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, cintilografias e densitometrias ósseas	

Somado ao acompanhamento clínico, recomenda-se a elaboração de um plano de cuidado autogerido pelo paciente, reforçando seu papel ativo e central no controle da dor. A dor crônica é um problema complexo, sendo sua completa eliminação raramente alcançada¹⁵⁸. Ajudar os pacientes a se tornarem mais conscientes das ferramentas que podem auxiliá-los no autogerenciamento de sua dor é importante para melhorar a qualidade de vida e dar senso de autonomia ao indivíduo^{135,186,187}.

Recomenda-se avaliar o balanço entre os benefícios e danos potenciais na utilização dos AINEs orais em pacientes com risco ou com doença cardiovascular, gástrica ou renal conhecida. Assim, seu uso deve considerar a avaliação adequada e o monitoramento contínuo desses fatores de risco.



9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

Indivíduos com dor crônica devem ser avaliados e acompanhados pelas equipes da Atenção Primária à Saúde, em seus diferentes formatos, considerando as realidades locais, incluindo a equipe multidisciplinar da Estratégia Saúde da Família (ESF), com encaminhamento para serviços especializados (ortopedia, reumatologia, fisioterapia, neurologia, neurocirurgia, oncologia, psiquiatria), de acordo com a necessidade para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

No que diz respeito aos medicamentos sujeitos à controle especial conforme a Portaria SVS/MS nº 344/1998, a dispensação de opioide poderá ocorrer em farmácias das Secretarias Estaduais de Saúde ou, a critério do gestor estadual, em unidades dispensadoras. A dispensação de opioides, para fins do presente Protocolo poderá ocorrer nos hospitais habilitados no Sistema Único de Saúde (SUS) como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - UNACON ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - CACON, ou como Centro de Referência em Tratamento da Dor Crônica, todos devidamente cadastrados como tal pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, em conformidade com as respectivas normas de credenciamento e habilitação do Ministério da Saúde, nas farmácias e unidades definidas pelas secretarias de estado da saúde (SES) de acordo com a legislação vigente. Nos locais em que o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é descentralizado, a dispensação poderá ocorrer nas farmácias e unidades dispensadoras das Secretarias Municipais de Saúde.

A dispensação de opioide deve ocorrer mediante a apresentação de Receita de Controle Especial em duas vias (anexo XVII da Portaria SVS/MS nº 344/1998). A quantidade de opioide dispensada para cada paciente em tratamento ambulatorial deverá ser suficiente para a manutenção do referido tratamento por um período máximo de 30 dias. As unidades dispensadoras ficam obrigadas a cumprir as exigências de escrituração e guarda estabelecidas nas Portarias SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e nº 6, de 26 de janeiro de 1999.

De acordo com a RDC nº 202/2002, a Notificação de Receita “A” não será exigida para dispensação de medicamentos à base de codeína, morfina e metadona, ou de seus sais, a pacientes em tratamento ambulatorial de controle da dor e cuidados paliativos no âmbito dos Centros de Alta Complexidade em Oncologia - CACON de Tipo I, II ou III e Centros de Referência em Tratamento da Dor Crônica.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Recomenda-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. IASP – International Association for the Study of Pain. IASP Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. IASP. 2017;
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020;161(9).
3. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of “nociceptive pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Vol. 159, Pain. United States; 2018. p. 1176–7.
4. Kosek E, Cohen M, Baron R, Mico JA, Rice ASC. Reply. Pain. 2018 Jun;159(6):1177–8.
5. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin. 2019 Jun;35(6):1011–8.
6. IASP – International Association for the Study of Pain. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings: Educational material written for general distribution to health care

- providers by a multidisciplinary and multinational team of authors. Kopf A, Patel N, editors. Seattle: IASP; 2010. 371 p.
7. IASP – International Association for the Study of Pain. IASP Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. IASP. 2017;
 8. IASP – International Association for the Study of Pain, EFIC - European Federation of IASP Chapters. Declaration on Chronic Pain as a major Healthcare Problem, a disease in its own right. IASP. 2004.
 9. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. J Pain Res. 2017 Aug;10:2003–8.
 10. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. 2019 Jan;160(1):19–27.
 11. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015 Jun;156(6):1003–7.
 12. National Institutes of Health. The Interagency Pain Research Coordinating Committee (IPRCC). National Pain Strategy: A Comprehensive Population Health-Level Strategy for Pain. National Institutes of Health; 2016.
 13. Australian Government - Department of Health. National Strategic Action Plan for Pain Management. Canberra: Department of Health; 2019.
 14. BRASIL. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Dor Crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
 15. Sá KN, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. Pain. 2008 Oct;139(3):498–506.
 16. Vieira ÉB de M, Garcia JBS, Silva AAM da, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? . Vol. 28, Cadernos de Saúde Pública . scielo ; 2012. p. 1459–67.
 17. Maia Costa Cabral D, Sawaya Botelho Bracher E, Dylese Prescatan Depintor J, Eluf-Neto J. Chronic pain prevalence and associated factors in a segment of the population of São Paulo City. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2014 Nov;15(11):1081–91.
 18. GBD 2017 Diseases and Injuries Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
 19. IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation. Country profile: Brazil. 2017.
 20. Oortwijn W, Nelissen E, Adamini S, van den Heuvel S, Geuskens G, Burdof L. Social determinants state of the art reviews - Health of people of working age - Full Report. Luxembourg: European Commission Directorate General for Health and Consumers.; 2011.

21. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2012 Aug;13(8):715–24.
22. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health. 2013 Dec;13:1229.
23. European Comission. Eumusk.net Project - Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0. European Comission; 2013.
24. IBGE. PNS - Pesquisa Nacional em Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas - Brasil, grandes regiões e unidades da federação. IBGE; 2014.
25. Sá KN, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. Pain. 2008 Oct;139(3):498–506.
26. Vieira ÉB de M, Garcia JBS, Silva AAM da, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? . Vol. 28, Cadernos de Saúde Pública . scielo ; 2012. p. 1459–67.
27. Maia Costa Cabral D, Sawaya Botelho Bracher E, Dylese Prescatan Depintor J, Eluf-Neto J. Chronic pain prevalence and associated factors in a segment of the population of São Paulo City. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2014 Nov;15(11):1081–91.
28. Dos Reis-Neto ET, Ferraz MB, Kowalski SC, Pinheiro G da RC, Sato EI. Prevalence of musculoskeletal symptoms in the five urban regions of Brazil-the Brazilian COPCORD study (BRAZCO). Clin Rheumatol. 2016 May;35(5):1217–23.
29. Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015 Jun;29(3):356–73.
30. MacKay C, Canizares M, Davis AM, Badley EM. Health care utilization for musculoskeletal disorders. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Feb;62(2):161–9.
31. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health. 2013 Dec;13:1229.
32. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2012 Aug;13(8):715–24.
33. European Comission. Europe in figures. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2011.
34. Oortwijn W, Nelissen E, Adamini S, van den Heuvel S, Geuskens G, Burdof L. Social determinants state of the art reviews - Health of people of working age - Full Report. Luxembourg: European Commission Directorate General for Health and Consumers.; 2011.
35. European Comission. Eumusk.net Project - Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0. European Comission; 2013.

36. European Comission. Special Eurobarometer: Health in the European Union. European Comission; 2007.
37. Task Force on Major and Chronic Diseases of European Comission Directorate-General for Health and Consumers's Health Information Strand. Major and Chronic Diseases: REPORT 2007. Luxembourg: European Union; 2008.
38. IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation. Country profile: Brazil. 2017.
39. IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation. Country profile: Brazil. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019.
40. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
41. GBD 2017 Diseases and Injuries Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
42. Goldberg DS. Pain, objectivity and history: understanding pain stigma. Med Humanit [Internet]. 2017 Dec;43(4):238–43. Available from: <https://mh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/medhum-2016-011133>
43. Seers T, Derry S, Seers K, Moore RA. Professionals underestimate patients' pain: a comprehensive review. Pain [Internet]. 2018 May 18;159(5):811–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201805000-00002>
44. de Ruddere L, Craig KD. Understanding stigma and chronic pain: a-state-of-the-art review. Pain [Internet]. 2016 Aug 8;157(8):1607–10. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201608000-00008>
45. Brasil.Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília; 2016.
46. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2014 Feb;186(3):E123-42.
47. Lin T, Kobayashi R, Kobayashi C, Rossi Junior J, Loduca A, Muller B. Avaliação funcional do doente com dor crônica. In: Martins M, Carrilho F, Alves V, Castilho E, Cerri G, editors. Clínica Médica do HCFMUSP. Barueri: Manole; 2015. p. 38–44.
48. Lin I, Wiles L, Waller R, Goucke R, Nagree Y, Gibberd M, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. Br J Sports Med. 2020 Jan;54(2):79–86.
49. Curtin C. Pain Examination and Diagnosis. Hand Clin. 2016 Feb;32(1):21–6.

50. Hooten W, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, et al. Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain. Institute for Clinical Systems Improvement; 2013.
51. American College of Occupational and Environmental Medicine. Chronic Pain Guideline. Hegmann KT, editor. Reed Group; 2017.
52. Teixeira M, Forni J. Fisiopatologia da dor. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT. São Paulo: Alef; 2019. p. 25–35.
53. World Health Organization. A new understanding chronic pain. In: Kaplun A, editor. Health Promotion and chronic illness Discovering a new quality of health. Copenhagen: WHO Regional Publications; 1992. p. 141–226.
54. Hylands-White N, Duarte R V, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. Rheumatol Int. 2017 Jan;37(1):29–42.
55. Curtin C. Pain Examination and Diagnosis. Hand Clin. 2016 Feb;32(1):21–6.
56. Liggieri A, Liggieri V. Avaliação do paciente com dor crônica. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT. São Paulo: Alef; 2019. p. 41–52.
57. Kobayashi R, Kobayashi C, Kobayashi S. Síndrome dolorosa miofascial e Fibromialgia. In: Hungria J, Ikemoto R, editors. SBOT. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 99–126.
58. Powell R, Downing J, Ddungu H, Mwangi-Powell F. Pain History and Pain Assessment. In: Kopf A, Patel N, editors. Guide to Pain in Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain; 2010. p. 68–79.
59. The American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology. 2010 Apr;112(4):810–33.
60. Lin T, Teixeira M, Romano M, Greve JD, Kaziya H. O exame fisiátrico do paciente com dor. In: Castro A, editor. A clínica de dor Organização, funcionamento e bases científicas. Curitiba: Maio; 2003. p. 61–103.
61. Hooten W, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, et al. Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain. Institute for Clinical Systems Improvement; 2013.
62. Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Nov;3(11):610–8.
63. Powell R, Downing J, Ddungu H, Mwangi-Powell F. Pain History and Pain Assessment. In: Kopf A, Patel N, editors. Guide to Pain in Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain; 2010. p. 68–79.
64. Pereira LV, Pereira G de A, Moura LA de, Fernandes RR. [Pain intensity among institutionalized elderly: a comparison between numerical scales and verbal descriptors]. Rev Esc Enferm USP. 2015 Oct;49(5):804–10.

65. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T10–20.
66. Pereira LV, Pereira G de A, Moura LA de, Fernandes RR. [Pain intensity among institutionalized elderly: a comparison between numerical scales and verbal descriptors]. *Rev Esc Enferm USP*. 2015 Oct;49(5):804–10.
67. Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Nov;3(11):610–8.
68. Claro MT, Vietta EPPRP. Escala de faces para avaliacao da dor em crianças - etapa preliminar. 1993.
69. Rossato LM, Angelo M. [Using tools for pain perception assessment in hospitalized pre-school children undergoing painful procedures]. *Rev Esc Enferm USP*. 1999 Sep;33(3):236–49.
70. K. F. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1021–32.
71. Liggieri A, Liggieri V. Avaliação do paciente com dor crônica. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. *Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT*. São Paulo: Alef; 2019. p. 41–52.
72. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021 May;397(10289):2098–110.
73. Sorkin LS, Eddinger KA, Woller SA, Yaksh TL. Origins of antidromic activity in sensory afferent fibers and neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018 May;40(3):237–47.
74. Dommerholt J, Gerwin R, Courtney C. Pain sciences and myofascial pain. In: Donnelly J, editor. *Travell, Simons & Simons' miofascial pain and dysfunction: the trigger point manual*. 3 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019.
75. Simons D, Travell J, Simons L. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
76. Dommerholt J, Gerwin R, Courtney C. Pain sciences and myofascial pain. In: Donnelly J, editor. *Travell, Simons & Simons' miofascial pain and dysfunction: the trigger point manual*. 3 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019.
77. Projeto Diretrizes AMB e CFM. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. 2003;8. Available from: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf
78. Bijlsma JWW, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 Feb;21(1):59–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694206001173>
79. Cardoso A, Branco JC, Silva JAP, Cruz M, Costa MM. *Regras de Ouro em Reumatologia*. Lisboa: DGS; 2005. 144 p.
80. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria

- for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83.
81. Harris C, Gurden S, Martindale J, Jeffries C. Differentiating Inflammatory and Mechanical Back Pain: Challenge your decision making. NASS - National Axial Spondyloarthritis Society; 2018.
 82. Fuller R, Shinjo S, Kobayashi C. Dor em reumatologia. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. *Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT*. São Paulo: Alef; 2019. p. 129–40.
 83. Cardoso A, Branco JC, Silva JAP, Cruz M, Costa MM. *Regras de Ouro em Reumatologia*. Lisboa: DGS; 2005. 144 p.
 84. Lin T, Kobayashi R, Kobayashi C, Rossi Junior J, Loduca A, Muller B. Avaliação funcional do doente com dor crônica. In: Martins M, Carrilho F, Alves V, Castilho E, Cerri G, editors. *Clínica Médica do HCFMUSP*. Barueri: Manole; 2015. p. 38–44.
 85. Prego-Domínguez J, Skillgate E, Orsini N, Takkouche B. Social factors and pain worsening: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2021 Aug;127(2):289–95.
 86. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:167–83.
 87. Wang VC, Mullally WJ. Pain Neurology. *Am J Med*. 2020 Mar;133(3):273–80.
 88. Philpot U, Johnson MI. Diet therapy in the management of chronic pain: better diet less pain? *Pain Manag*. 2019 Jun;9(4):335–8.
 89. Oved K, Olmer L, Shemer-Avni Y, Wolf T, Supino-Rosin L, Prajgrod G, et al. Multi-center nationwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative subpopulation. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100651.
 90. Nijs J, Elma Ö, Yilmaz ST, Mullie P, Vanderweeën L, Clarys P, et al. Nutritional neurobiology and central nervous system sensitisation: missing link in a comprehensive treatment for chronic pain? Vol. 123, *British journal of anaesthesia*. England; 2019. p. 539–43.
 91. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth*. 2019 Nov;123(5):637–54.
 92. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Sep;11(9):513–20.
 93. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med*. 2018 Dec;52:198–210.
 94. Velly AM, Mohit S. Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Dec;87(Pt B):159–67.
 95. Yeng LT, Teixeira MJ, Romano MA, D' JM, Greve A, Kaziya HHS, et al. Edição Especial Avaliação funcional do doente com dor crônica. *Rev Med (São Paulo)*. 2001;80(1):443–73.
 96. Yeng LT, Teixeira MJ, Romano MA, Greve MJD, Kaziya HHS. Avaliação funcional do doente com dor crônica. *Rev Med (Rio J)*. 2001 Dec;80(spe2 SE-):443–73.

97. Fuller R, Shinjo S, Kobayashi C. Dor em reumatologia. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT. São Paulo: Alef; 2019. p. 129–40.
98. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous. Brain. 2010 Oct;133(10):2838–44.
99. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980 Aug;66(8):271–3.
100. Vigatto R, Alexandre NMC, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. Spine (Phila Pa 1976). 2007 Feb;32(4):481–6.
101. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. Spine (Phila Pa 1976). 2000 Dec;25(24):3115–24.
102. Júnior JJ, Nicholas M, Pimenta C, Asghari A, Thieme A. Validação do Questionário de Incapacidade Roland Morris para dor em geral. Rev Dor. 2010 Jan 1;11:28–36.
103. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. J Patient Exp. 2019 Jun;6(2):133–41.
104. Katz N. The Impact of Pain Management on Quality of Life. J Pain Symptom Manage. 2002;24(1, Supplement 1):S38–47.
105. Kobayashi R, Kobayashi C, Kobayashi S. Síndrome dolorosa miofascial e Fibromialgia. In: Hungria J, Ikemoto R, editors. SBOT. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 99–126.
106. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. Med Clin North Am. 2016 Jan;100(1):55–64.
107. American College of Occupational and Environmental Medicine. Chronic Pain Guideline. Hegmann KT, editor. Reed Group; 2017.
108. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic pain in over 16s: assessment and management (Draft). NICE; 2020.
109. Louw A, Puentedura EJ. Therapeutic Neuroscience Education, Pain, Physiotherapy and the Pain Neuromatrix. International Journal of Health Sciences (IJHS). 2014;2(3).
110. Louw A, Puentedura EJ. Therapeutic Neuroscience Education, Pain, Physiotherapy and the Pain Neuromatrix. International Journal of Health Sciences (IJHS). 2014;2(3).
111. Wittink H, Cohen L, Hoskins Michel T. Pain Rehabilitation: Physical Therapy Treatment. In: Wittink H, Michel T, editors. Chronic Pain Management for Physical Therapists. 2 ed. Butterworth-Heinemann; 2002.
112. Wittink H, Cohen L, Hoskins Michel T. Pain Rehabilitation: Physical Therapy Treatment. In: Wittink H, Michel T, editors. Chronic Pain Management for Physical Therapists. 2 ed. Butterworth-Heinemann; 2002.

113. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
114. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015 May;26(2):263–81.
115. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;4(4):CD011279–CD011279.
116. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015 May;26(2):263–81.
117. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451 LP – 1462.
118. Brasil.Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 54p p.
119. Hu HT, Gao H, Ma RJ, Zhao XF, Tian HF, Li L. Is dry needling effective for low back pain?: A systematic review and PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine.* 2018 Jun;97(26):e11225.
120. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic pain in over 16s: assessment and management (Draft). NICE; 2020.
121. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society.* 2018 May;19(5):455–74.
122. Gattie E, Cleland JA, Snodgrass S. The Effectiveness of Trigger Point Dry Needling for Musculoskeletal Conditions by Physical Therapists: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017 Mar;47(3):133–49.
123. Liu L, Huang QM, Liu QG, Ye G, Bo CZ, Chen MJ, et al. Effectiveness of dry needling for myofascial trigger points associated with neck and shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015 May;96(5):944–55.
124. Gatterman MI, McDowell BL. Chapter 6 - Management of Muscle Injury and Myofascial Pain Syndromes. In: Gatterman MIBTW, editor. Saint Louis: Mosby; 2012. p. 85–118.
125. Rakel B, Barr JO. Physical modalities in chronic pain management. *Nurs Clin North Am.* 2003 Sep;38(3):477–94.
126. Allen RJ. Physical agents used in the management of chronic pain by physical therapists. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006 May;17(2):315–45.
127. Glazov G, Yelland M, Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society.* 2016 Oct;34(5):328–41.

128. Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain*. 2006 Sep;124(1–2):201–10.
129. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Nov;24(6):e787–91.
130. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2013.
131. Ulger O, Demirel A, Oz M, Tamer S. The effect of manual therapy and exercise in patients with chronic low back pain: Double blind randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017 Nov;30(6):1303–9.
132. Hidalgo B, Hall T, Bossert J, Dugeny A, Cagnie B, Pitance L. The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017 Nov;30(6):1149–69.
133. de Luca KE, Fang SH, Ong J, Shin KS, Woods S, Tuchin PJ. The Effectiveness and Safety of Manual Therapy on Pain and Disability in Older Persons With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2017 Sep;40(7):527–34.
134. Domingues L, Pimentel-Santos FM, Cruz EB, Sousa AC, Santos A, Cordovil A, et al. Is a combined programme of manual therapy and exercise more effective than usual care in patients with non-specific chronic neck pain? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019 Dec;33(12):1908–18.
135. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2013.
136. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2018 May;19(5):455–74.
137. Vandenberghe L. Abordagens comportamentais para a dor crônica . Vol. 18, *Psicologia: Reflexão e Crítica* . scielo ; 2005. p. 47–54.
138. Vandenberghe L. Abordagens comportamentais para a dor crônica . Vol. 18, *Psicologia: Reflexão e Crítica* . scielo ; 2005. p. 47–54.
139. Pimenta CA de M, Cruz D de ALM da. Crenças em dor crônica: validação do Inventário de Atitudes frente à Dor para a língua portuguesa . Vol. 40, *Revista da Escola de Enfermagem da USP* . scielo ; 2006. p. 365–73.
140. Pimenta C. Dor cronica, terapia cognitiva comportamental e o enfermeiro. *Rev psiquiatr clín (São Paulo)*. 2001;28(6):288–94.
141. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. WHO. 2018.
142. World Health Organization. Why Palliative Care is an essential function of Primary Health Care. WHO. 2018.

143. Mehta A, Chan LS. Understanding of the Concept of “Total Pain”: A Prerequisite for Pain Control. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2008;10(1).
144. Saunders C. *The Management of Terminal Illness*. London: Hospital Medicine Publications; 1967.
145. Roe M, Sehgal A. Pharmacology in the management of chronic pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016 Nov;17(11):548–51.
146. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 45, DE 20 DE JULHO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 76.
147. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 46, DE 20 DE JULHO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 76.
148. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 7 DE SETEMBRO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tramadol para o tratamento da dor crônica. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 76.
149. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 48, DE 20 DE JULHO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os antiinflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 76.
150. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 50, DE 2 DE AGOSTO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a lidocaína para dor neuropática localizada. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 169.
151. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 51, DE 2 DE AGOSTO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 169.
152. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA SCTIE/MS Nº 52, DE 2 DE AGOSTO DE 2021. Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia. *Diário Oficial da União*; 2021. p. 169.
153. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017 Jun;317(22):2327–8.

154. Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, et al. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):76.
155. The American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):810–33.
156. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec;320(23):2448–60.
157. Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):65–79.
158. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):55–64.
159. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar;(3):CD007938.
160. Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):65–79.
161. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:117–29.
162. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain*. 2020 Jan;24(1):3–18.
163. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May;5(5):CD011669.
164. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr;315(15):1624–45.
165. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May;397(10289):2082–97.
166. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021 May;397(10289):2098–110.
167. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, Wewege MA, Jones MD, Ferraro MC, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Jul 8;374:n1446.
168. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245–54.
169. Rekatsina M, Paladini A, Piroli A, Zis P, Pergolizzi J V, Varrassi G. Pathophysiologic Approach to Pain Therapy for Complex Pain Entities: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2020;9(1):7–21.

170. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.
171. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun;35(6):1011–8.
172. Ritchie M. Mixed Pain. *Gerimed*. 2011;
173. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019. 142p p.
174. World Health Organization. Cancer Pain Relief. WHO. 1987.
175. World Health Organization. Cancer Pain Relief. WHO. 1987.
176. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul;7(7):CD012638.
177. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2017/11/10. 2018 Jan;20(1):97–107.
178. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29(Suppl 4):iv166–91.
179. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Aug;17(8):977–1007.
180. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2017/11/10. 2018 Jan;20(1):97–107.
181. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29(Suppl 4):iv166–91.
182. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Aug;17(8):977–1007.
183. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr;315(15):1624–45.
184. Busse JW, Douglas J, Chauhan TS, Kobeissi B, Blackmer J. Perceptions and Impact of the 2017 Canadian Guideline for Opioid Therapy and Chronic Noncancer Pain: A Cross-Sectional Study of Canadian Physicians. *Enax-Krumova EK, editor. Pain Res Manag*. 2020;2020:8380171.
185. Kobayashi R, Fim M, Liu I. Dor: o que o ortopedista precisa saber? In: Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia, Comissão de Educação Continuada, Tratamento C de E e, editors. PROATO Programa de Atualização em Traumatologia e Ortopedia: Ciclo 18. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2022. p. 9–58.

186. Devan H, Hale L, Hempel D, Saipe B, Perry MA. What Works and Does Not Work in a Self-Management Intervention for People With Chronic Pain? Qualitative Systematic Review and Meta-Synthesis. *Phys Ther.* 2018 May;98(5):381–97.
187. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns.* 2002;48(2):177–87.

Versão preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO VALPRÓICO OU VALPROATO DE SÓDIO,
CARBAMAZEPINA, CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA, CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA,
CLORIDRATO DE METADONA, CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA, DIPIRONA, FENITOÍNA,
FOSFATO DE CODEÍNA, GABAPENTINA, IBUPROFENO, NAPROXENO, OMEPRAZOL,
PARACETAMOL E SULFATO DE MORFINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de ácido acetilsalicílico, ácido valpróico ou valproato de sódio, carbamazepina, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de metadona, cloridrato de nortriptilina, dipirona, fenitoína, fosfato de codeína, gabapentina, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol e sulfato de morfina, indicados para o tratamento da dor crônica.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____
_____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- alívio da dor;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos uso do medicamento:

- **Ácido acetilsalicílico:** contraindicação - história de asma induzida pela administração de salicilatos, úlceras gastrintestinais agudas, diátese hemorrágica, insuficiência renal grave, insuficiência hepática grave, insuficiência cardíaca grave e no último trimestre de gravidez. Efeitos adversos mais comuns - dor abdominal, azia, náusea, vômitos, úlcera e perfuração gastroduodenal; hemorragia gastrintestinal que pode causar anemia por deficiência de ferro; tontura e zumbido; aumento do risco de sangramento; urticária, reações cutâneas, reações anafiláticas, asma e edema de Quincke.

- **Ácido valproico ou valproato de sódio:** contraindicação – doença hepática ou disfunção hepática significativa; conhecida desordem na mitocôndria causada por mutação na DNA polimerase mitocondrial γ (POLG; ou seja, Síndrome de Alpers-Huttenlocher) e crianças com menos de 2 anos com suspeita de possuir desordem relacionada à POLG; distúrbio do ciclo da ureia (DCU) e pacientes com porfiria, mulheres grávidas (por apresentar alto potencial teratogênico). Efeitos adversos mais comuns - sonolência, cansaço, tremor, alterações da função do fígado, diminuição das plaquetas, ganho de peso, queda de cabelos.

- **Carbamazepina:** contraindicação – pacientes com bloqueio atrioventricular, histórico de depressão da medula óssea, histórico de porfirias hepáticas e uso em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO). Efeitos adversos mais comuns - vermelhidão da pele, sonolência, ganho de peso, diarreia, náusea, vômitos, problemas para caminhar, mudanças de humor, tremor, transtorno de memória, visão dupla e impotência.

- **Cloridrato de amitriptilina:** contraindicação – uso em associação com IMAO, pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio e na gravidez. Efeitos adversos mais comuns – sonolência, sensação de fraqueza ou cansaço, tontura ou zumbido, dor de cabeça, boca seca, prisão de ventre, ganho de peso, taquicardia ou crises hipertensivas e alteração no paladar.

- **Cloridrato de clomipramina:** contraindicação – uso em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da MAO, ou com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, infarto do miocárdio recente e síndrome congênita do QT prolongado. Efeitos adversos mais comuns – taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão ortostática, alterações clinicamente irrelevantes do ECG em pacientes sem doença cardíaca, sonolência, cansaço, tontura, inquietude, aumento do apetite, boca seca, constipação, visão borrada, tremores, dores de cabeça, náusea, transpiração, ganho de peso e dificuldades sexuais.

- **Cloridrato de metadona:** contraindicação - insuficiência respiratória grave. Efeitos adversos mais comuns - dificuldade para respirar, delírio, tontura, náusea e vômitos, suor excessivo.

- **Cloridrato de nortriptilina:** contraindicação – uso em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da MAO e durante o período de recuperação aguda após infarto do miocárdio. Efeitos adversos mais comuns – hipotensão ortostática, taquicardia, boca seca, confusão mental, alucinações, desorientação, delírios, aumento da ansiedade,

inquietação, agitação, insônia, pânico, pesadelos tremores, convulsões, visão embaçada e alterações de visão, dificuldade em urinar, urticária, sensibilidade à luz solar, inchaço, náusea e vômito, constipação intestinal ou diarreia, falta de apetite, sonolência, dor de cabeça, infarto do miocárdio e arritmias.

- **Dipirona:** contraindicação – pacientes com função da medula óssea prejudicada ou doenças do sistema hematopoiético; que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides com analgésicos; com porfiria hepática aguda intermitente; com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise); na gravidez e lactação e em menores de três meses de idade ou pesando menos de 5kg. Efeitos adversos mais comuns – dor no estômago ou intestino, má digestão, diarreia, coloração avermelhada da urina, arritmia cardíaca, ardência ou urticárias, reações alérgicas e queda da pressão arterial.

- **Fenitoína:** contraindicação – pacientes que tenham apresentado reações intensas ao medicamento ou a outras hidantoínas. Efeitos adversos mais comuns - incoordenação, sonolência, aumento do volume e sangramento das gengivas, crescimento de pelos no corpo e na face.

- **Fosfato de codeína:** contraindicação - diarreia associada a colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina e diarreia causada por envenenamento e dependência de drogas (incluindo alcoolismo). Efeitos adversos mais comuns - sonolência, constipação intestinal, náusea e vômitos nas primeiras doses, reações alérgicas, dificuldade de respirar, confusão mental, visão dupla ou nublada, boca seca, perda de apetite, dificuldade para urinar;

- **Gabapentina:** contraindicação – pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula e mulheres grávidas. Efeitos adversos mais comuns - aumento do apetite, ganho de peso, tontura, incoordenação, dor de cabeça, tremor, cansaço, náusea, comportamento agressivo (em crianças).

- **Ibuprofeno:** contraindicação – indivíduos com úlcera péptica ativa, sangramento gastrointestinal; uso concomitante com bebidas alcoólicas; pacientes com úlcera gastroduodenal ou sangramento gastrointestinal, menores de 6 meses e no terceiro trimestre da gravidez. Efeitos adversos mais comuns – tontura, *rash* cutâneo, epigastralgia e náuseas.

- **Naproxeno:** contraindicação – indivíduos com hipersensibilidade ao naproxeno, pacientes com asma, rinite, pólipos nasais ou urticária pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), insuficiência cardíaca grave; sangramento ativo ou antecedente de sangramento gastrointestinal ou perfuração relacionado a uso anterior de AINEs; doença ativa ou antecedente de úlcera péptica recorrente/hemorragia, (dois ou mais episódios distintos de úlcera ou sangramento comprovados) e com depuração de creatinina inferior a 30mL/min.

- **Paracetamol:** contraindicação – pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula. Efeitos adversos mais comuns - náuseas, vômitos, prisão de ventre, coceira ou vermelhidão no corpo ou reações alérgicas.

- **Sulfato de morfina:** contraindicações - gravidez, insuficiência respiratória, hipertensão intracraniana, insuficiência renal e hepática. Efeitos adversos mais comuns - sedação (pode durar de 3 a 5 dias, melhorando a partir de então), náusea e vômitos, dificuldade de respirar (pacientes com câncer desenvolvem rápida tolerância); constipação intestinal; confusão mental (pode ocorrer nos primeiros dias de tratamento) e retenção urinária.

Todos os antiepilépticos têm um risco pequeno de provocar problemas para o feto se usados durante a gestação. Pacientes com vida sexual ativa, que pretendem engravidar ou que estão gestantes devem procurar o seu médico para orientações sobre o risco de malformações e os ajustes de dose dos antiepilépticos que deverão ser realizados durante a gestação.

Não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de codeína, morfina, metadona e gabapentina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico.

O uso de qualquer dos opioides requer maiores precauções e cuidados em grávidas, em pacientes que estão amamentando, em idosos e em crianças. As habilidades motoras e a capacidade física necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, como conduzir veículos ou operar máquinas, podem ficar comprometidas.

Quando não forem possíveis a prevenção e o tratamento dos efeitos colaterais, o medicamento deverá ser suspenso, em conformidade com a decisão médica.

Os analgésicos opiáceos não causam dependência facilmente; não causam depressão respiratória clinicamente significativa em pacientes com câncer, mesmo com doença pulmonar obstrutiva crônica



(DPOC); não aceleram a morte nem deixam o paciente alheio ao ambiente em que está inserido.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

- ☐ ácido acetilsalicílico
- ☐ ácido valpróico
- ☐ carbamazepina
- ☐ cloridrato de amitriptilina
- ☐ cloridrato de clomipramina
- ☐ cloridrato de metadona
- ☐ cloridrato de nortriptilina
- ☐ dipirona
- ☐ fenitoína
- ☐ fosfato de codeína
- ☐ gabapentina
- ☐ ibuprofeno
- ☐ naproxeno
- ☐ paracetamol
- ☐ sulfato de morfina
- ☐ valproato de sódio

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

☐ Sim

☐ Não

Local:	Data:
Nome do Paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	

Nome do responsável legal:		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Versão preliminar



APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. ESCOPO E FINALIDADE DAS DIRETRIZES

Trata-se da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012, em cumprimento ao Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011¹. A partir da definição do tema, foi conduzida uma reunião presencial para delimitação do escopo do PCDT. Essa reunião contou com a presença de doze membros do Grupo Elaborador, sendo dez especialistas multidisciplinares (médicos, enfermeiros e fisioterapeuta) e dois metodologistas; quatro representantes do Comitê Gestor e um representante do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

As discussões realizadas durante a reunião consideraram o texto do PCDT a ser atualizado² e a estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009³. Cada seção do PCDT publicado em 2012 foi discutida entre os Grupos Elaborador e Gestor, com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações para a condição indicada.

Posteriormente, cada seção foi detalhada e discutida entre os participantes, com o objetivo de identificar tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Após a identificação de tecnologias já disponibilizadas no SUS, novas tecnologias puderam ser identificadas. Deste modo, o grupo de especialistas foi orientado a elencar questões de pesquisa, que foram estruturadas segundo o acrônimo PICO, para qualquer tecnologia não incorporada ao SUS ou em casos de dúvida clínica. Para o caso dos medicamentos, foram considerados apenas aqueles que tivessem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e indicação do uso em bula, além de constar na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Não houve restrição ao número de perguntas de pesquisa durante a condução desta reunião. Estabeleceu-se que recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que envolvessem tecnologias já incorporadas ao SUS não seriam definidas como questões de pesquisa, por se tratar de prática clínica já estabelecida, à exceção de casos de incertezas sobre o uso, casos de desuso ou possibilidade de desincorporação.

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

A reunião de escopo contou com a presença de especialistas médicos (ortopedia, reumatologia, fisioterapia, anestesiologia, medicina de família e comunidade e neurologia), enfermeiros e fisioterapeuta; de representantes da Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Todos os participantes externos ao Ministério da Saúde assinaram um formulário de Declaração de Conflitos de Interesse e Termo de Confidencialidade.

3. AVALIAÇÃO DA SUBCOMISSÃO TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A proposta de atualização do PCDT da Dor Crônica foi apresentada à 100ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 21 de junho de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). Após os ajustes solicitados, a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 103ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à aprovação da atualização do referido PCDT.

4. BUSCA DA EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÕES

Este PCDT foi desenvolvido conforme processos preconizados pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. As perguntas de pesquisa foram estruturadas segundo o acrônimo PICO (Figura A). Durante a reunião de escopo deste PCDT, sete questões de pesquisa foram definidas (Quadro A):

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Quadro A. Questões PICO elencadas para atualização do PCDT da Dor Crônica.

PICO	Pergunta	Relatório de Recomendação da Conitec nº
1	Qual a eficácia (controle da dor, qualidade de vida, funcionalidade, absenteísmo/presenteísmo etc.) e segurança do diclofenaco para o tratamento da dor crônica associada a osteoartrite/musculoesquelética (comparadores ibuprofeno e placebo)?	646
2	Qual a eficácia (controle da dor, qualidade de vida, funcionalidade, absenteísmo/presenteísmo etc.) e segurança do diclofenaco dietilamônio (tópico) para o tratamento da dor crônica associada a osteoartrite/musculoesquelética (placebo, ibuprofeno oral)?	643
3	Qual a eficácia e segurança da duloxetine em relação à fluoxetina e tricíclicos, para o controle da dor crônica (dor neuropática e fibromialgia)?	647
4	Qual a eficácia e segurança da pregabalina em relação à gabapentina, para o controle da dor crônica (dor neuropática e fibromialgia)	648
5	Qual a eficácia e a segurança do emplastro de lidocaína, em relação à gabapentina e a pregabalina, para o controle da dor crônica (dor neuropática localizada)?	649
6	Qual a eficácia (controle da dor, qualidade de vida, funcionalidade, absenteísmo/presenteísmo etc.) e segurança do tramadol para o tratamento da dor crônica (placebo, codeína)?	645

PICO	Pergunta	Relatório de Recomendação da Conitec nº
7	Qual a eficácia (controle da dor, qualidade de vida, funcionalidade, absenteísmo/presenteísmo etc.) e segurança da fentanila, oxicodona e buprenorfina para o tratamento da dor crônica (placebo, morfina, metadona)?	644

A equipe de metodologistas do Grupo Elaborador foi responsável pela busca e avaliação de evidências, segundo metodologia GRADE. A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase, bem como no Google Scholar e Epistemonikos. A estratégia de busca contemplou os vocabulários padronizados e não padronizados para cada base de dados para os elementos “P” e “I” da questão de pesquisa, combinados por meio de operadores booleanos apropriados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e conferida por um ou por dois metodologistas independentes, respeitando o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem dos estudos por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa) foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis demográfico-clínicas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, para complementar o corpo das evidências, verificou-se a existência de ensaios clínicos randomizados adicionais, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, foram priorizados os estudos comparativos não randomizados. A exclusão de estudos excluídos na fase 3 (leitura completa dos textos) foi relatada e referenciada. O processo de seleção dos estudos foi descrito em forma de fluxograma.

Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha Excel®. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi relatada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, considerou-se que não havia comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*⁴, os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane⁵, os estudos observacionais pela ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)*⁶.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. As estratégias de busca, síntese e avaliação das evidências para cada questão PICO está descrita na respectiva questão.

5. RECOMENDAÇÕES

Em cada pergunta PICO, a qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)⁷. O conjunto de evidências foi avaliado para cada desfecho considerado neste Protocolo, sendo fornecida, ao final, a medida de certeza na evidência para cada um deles. A seguir, estão apresentadas as principais análises conduzidas para responder às perguntas PICO. A descrição detalhada está descrita nos Relatórios de Recomendação da Conitec referentes à avaliação de cada uma das tecnologias.

A relatoria das seções do PCDT foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Essas seções poderiam ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram

orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas, interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação.

Questão 1. Diclofenaco para o tratamento da dor crônica musculoesquelética^{8,9}

Pergunta de pesquisa: O diclofenaco de sódio/potássio é seguro, eficaz e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com osteoartrite ou artrite reumatoide e dor crônica osteoarticular, comparado ao ibuprofeno e naproxeno?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): indivíduos com dor crônica (persistente ou recorrente com duração superior a três meses) osteoarticular.

Intervenção (I): diclofenaco comprimido (oral) de liberação imediata.

Comparadores (C): ibuprofeno e naproxeno comprimido (oral) de liberação imediata.

Desfechos (O): **Primários:** redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos, **Secundários:** rigidez, função física, avaliação global, frequência de eventos adversos.

A) Estratégia de busca

Para responder à pergunta PICO, foram conduzidas buscas nas bases Pubmed e Embase. As estratégias de busca estão descritas no **Quadro B**.

Quadro B. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados para a realização da revisão sistemática, realizadas no dia 08/04/2020.

Base	Estratégia	Número de resultados
Pubmed	((("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain OR "Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis))) AND (("Diclofenac"[Mesh] OR diclofenac OR Diclophenac))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]))	857
Embase	((('diclofenac'/exp OR 'diclofenac') AND [embase]/lim) AND (('chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain syndrome'/exp OR 'chronic pain syndrome' OR (('chronic pain'/exp OR 'chronic pain') AND ('musculoskeletal system'/exp OR 'musculoskeletal system')) OR 'osteoarthritis' OR 'osteoarthritis'/exp OR Osteoarthritis) AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) OR ('systematic review* (topic)':de,ti,ab,kw OR 'systematic review*':de,ti,ab,kw OR 'network meta-analys*':de,ti,ab,kw OR 'meta analys*':de,ti,ab,kw OR 'meta analys* (topic)':de,ti,ab,kw))	1.793

B) Seleção das evidências

A busca nas bases retornou um total de 2.650 referências (857, no Medline; 1.793, no Embase), das quais 522 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 2.128 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 61 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 59 estudos foram excluídos por não atenderem a, pelo menos, um dos critérios de inclusão. Ao final, dois estudos foram incluídos (**Figura B**).

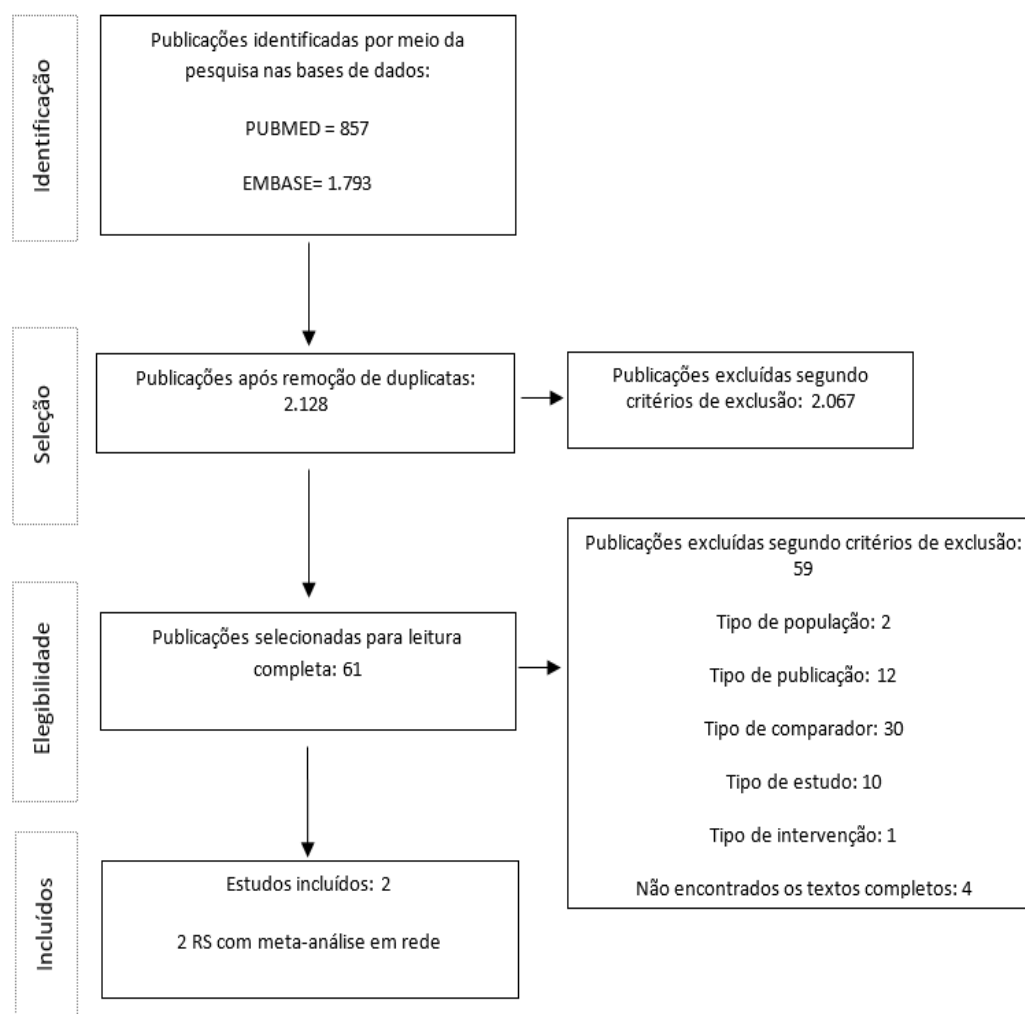


Figura B. Fluxograma de seleção dos estudos.

Legenda: RS: Revisão Sistemática

C) Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se na Tabela B. A caracterização dos participantes de cada estudo pode ser vista na Tabela C. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela D. Os resultados de segurança encontram-se na Tabela E.

Van Walsem et al., 2015¹⁰ conduziram uma RS com meta-análise em rede para comparar a eficácia e segurança do diclofenaco 75 a 200 mg/dia, ibuprofeno 1.200 a 2.400 mg/dia, naproxeno 500 a 1.500 mg/dia, celecoxibe 100 a 800 mg/dia e etoricoxibe 30 a 90 mg/dia para o tratamento da dor em pacientes adultos com osteoartrite (AO) e artrite reumatoide (AR). Um total de 180 artigos (146.524 pacientes) comparando uma das intervenções com placebo ou paracetamol (acetaminofeno) foi incluído, sendo que 26 apresentavam resultados apenas de

segurança. Os desfechos avaliados foram: alívio da dor, função física, avaliação global do paciente, frequência de eventos adversos e descontinuação devido a eventos adversos. Foram conduzidas meta-análises em rede bayesianas para os desfechos de eficácia e segurança. Para as meta-análises em rede dos desfechos de eficácia, foram criados diferentes cenários com o objetivo de testar a validade dos resultados. Dessa forma, em um dos cenários, realizou-se a combinação de todas as doses de cada intervenção e, em um outro cenário, considerou-se a combinação de diferentes ferramentas de avaliação de resultados (escalas VAS – Escala Analógica Visual, do inglês *Visual Analogue Scale*, e Likert) para um mesmo desfecho.

Bannuru et al., 2015¹¹ conduziram uma RS com meta-análise em rede bayesiana com o objetivo de avaliar a eficácia dos medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com osteoartrite primária de joelho. Foram incluídos ECR que avaliassem dor, rigidez e função articular, em indivíduos submetidos a uma das seguintes intervenções: paracetamol (1.000 a 4.000 mg/dia), diclofenaco (75 a 150 mg/dia), ibuprofeno (2.400 mg/dia), naproxeno (750 a 1.000 mg/dia), celecoxibe (200 mg/dia), injeções intra-articulares de corticoesteroides e placebo. Um total de 137 estudos (33.129 pacientes) foi incluído, e não foi relatado o tempo médio de acompanhamento dos estudos que compuseram as meta-análises. A idade mediana dos pacientes foi de 62 anos (intervalo: 45 a 76 anos) e foi observada predominância de participantes do sexo feminino.

A seguir, serão apresentados os resultados dos estudos para os desfechos primários. Os demais resultados estão descritos detalhadamente no Relatório de Recomendação da Conitec nº 646/2021⁸.

Dor

O desfecho de dor foi mensurado pelas escala visual analógica (VAS) e escala likert na revisão conduzida por van Walsem e colaboradores (2015)¹⁰. Foram incluídos 96 estudos, sendo 60 com tempo de seguimento de 6 semanas e o restante com tempo de acompanhamento de 12 semanas. O diclofenaco 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o paracetamol 4.000 mg/dia, em seis semanas, e que o placebo, em seis e 12 semanas de acompanhamento. Já na escala likert, o diclofenaco só foi estatisticamente melhor que o placebo em seis semanas de acompanhamento (**Figura C**). O diclofenaco 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis e 12 semanas de acompanhamento. E na escala likert, o diclofenaco 100 mg/dia foi estatisticamente

melhor para a redução da dor que o placebo, o celecoxibe 200 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia (**Figura D**).

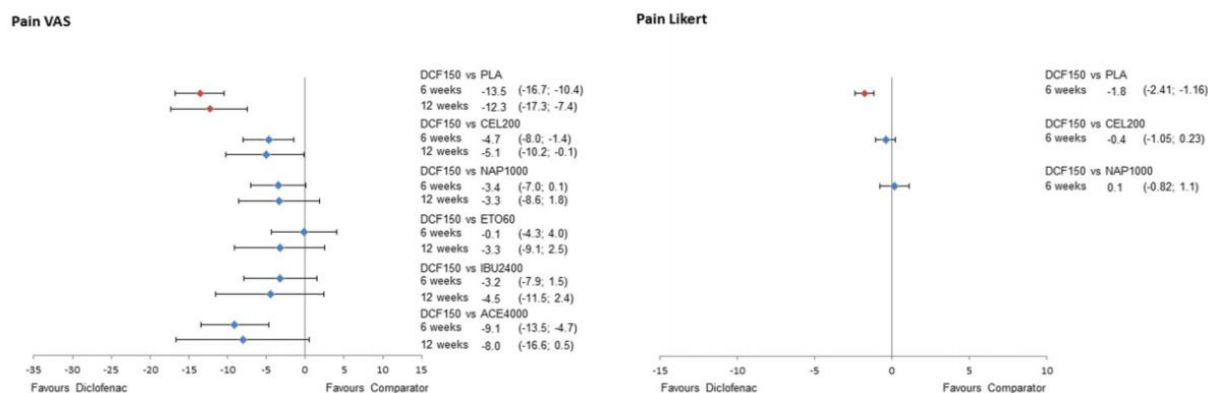


Figura C. Forest plot das comparações do diclofenaco 150 mg/dia para o desfecho de dor realizadas por Van Walssem e colaboradores (2015)¹⁰.

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno; ACE: paracetamol.

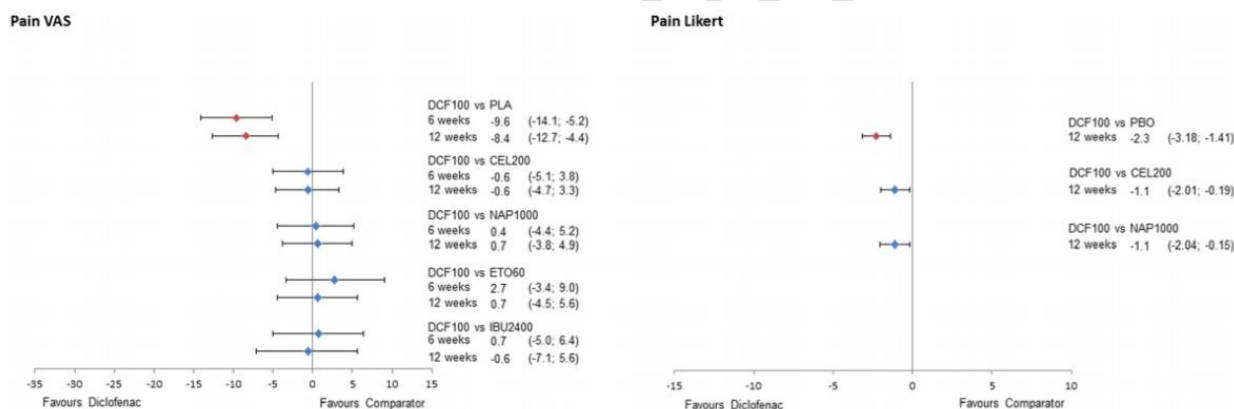


Figura D. Forest plot das comparações do diclofenaco 100 mg/dia para o desfecho de dor realizadas por Van Walssem e colaboradores (2015)¹⁰.

Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; ETO: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno.

Na avaliação do desfecho de redução da dor avaliada pela escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities*), o estudo de Bannuru e colaboradores (2015)¹¹ incluiu 129 estudos (32.129 participantes) (**Figura E**). Todas as intervenções foram estatisticamente melhores que o placebo após três meses de tratamento. Não foi identificada diferença entre diclofenaco e ibuprofeno (tamanho do efeito: 0,07 [ICr 95% -0,17 a 0,32]), nem para diclofenaco e naproxeno (tamanho do efeito: 0,13 [ICr 95% -0,07 a 0,33]), no desfecho de redução da dor em três meses. Segundo os autores, não foram identificadas inconsistências entre as meta-análises diretas e indiretas.

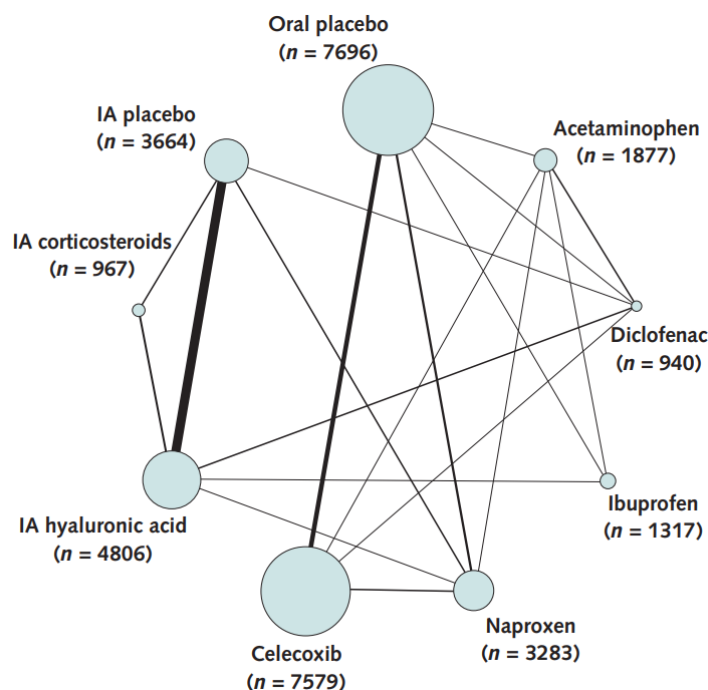


Figura E. *Plot* da meta-análise em rede para o desfecho de redução da dor conduzida por Bannuru e colaboradores (2015)¹¹.

Legenda: diclofenac: diclofenaco; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; acetaminophen: paracetamol; naproxen: naproxeno; hyaluronic acid: ácido hialurônico.

Descontinuação devido a eventos adversos

Van Walsem et al., 2015¹⁰ incluíram 105 estudos na meta-análise em rede para avaliar o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos. O diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao naproxeno (RR 1,1 [ICr 95%: 0,9-1,4]) e ibuprofeno (RR 0,9 [ICr 95%: 0,7-1,2]). O risco de descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente maior para o diclofenaco quando comparado com o placebo (RR 1,6 [ICr 95%: 1,3-1,9]), celecoxibe [RR 1,4 (ICr 95%: 1,2-1,8)] e etoricoxibe [RR 1,7 (ICr 95%: 1,4-2,2)] (**Figura F**).

Withdrawal due to adverse events (rate ratio)

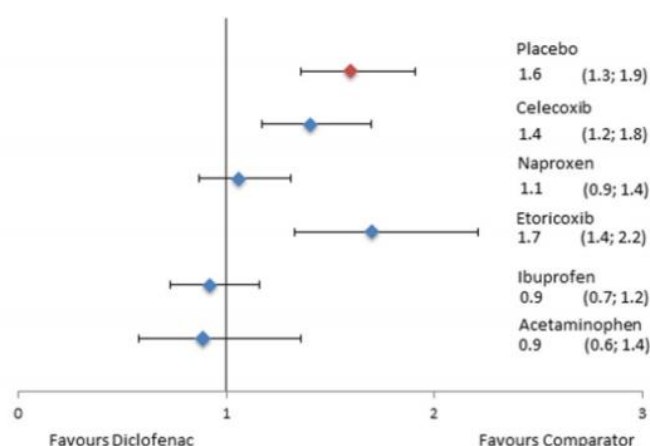


Figura F. *Forest plot* dos resultados de descontinuação devido a eventos adversos (no cenário de doses combinadas)¹⁰.

Legenda: etoricoxib: etorocoxibe; celocoxib: celocoxibe; ibuprofen: ibuprofeno; naproxen: naproxeno; acetaminophen: paracetamol.

D) Qualidade metodológica dos estudos incluídos

As duas revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2⁴, sendo ambas consideradas com qualidade criticamente baixa por apresentarem mais de uma falha em domínios críticos (**Quadro C**).

Quadro C. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2.

Critérios críticos do AMSTAR 2		
Itens	van Walsem et al, 2015	Bannuru et al, 2015
Item 1	OK	OK
Item 2*	FALHA	FALHA
Item 3	OK	OK
Item 4*	OK	OK
Item 5	OK	OK
Item 6	OK	OK
Item 7*	FALHA	FALHA
Item 8	OK	OK
Item 9*	OK	OK
Item 10	FALHA	OK
Item 11*	OK	OK
Item 12	OK	OK
Item 13*	OK	OK
Item 14	FALHA	OK

Critérios críticos do AMSTAR 2		
Itens	van Walsem et al, 2015	Bannuru et al, 2015
Item 15*	OK	OK
Item 16	OK	OK

E) Qualidade da evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise indireta) foi avaliada por meio do método GRADE⁷ e apresentou qualidade global muito baixa (**Quadro D**).

Versão preliminar

Quadro D. Tabela *summary of findings* do diclofenaco para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Redução da dor avaliada pela escala VAS em 6 semanas (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)									
60	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o paracetamol 4.000 mg/dia (DM: -9,1 (IC95%: -13,5 a -4,7)) e o placebo (DM: -13,5 (IC95%: -16,7 a -10,4)), em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,4 (IC95%: -7,0 a 0,1). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -3,2 (IC95%: -7,9 a 1,5). O diclofenaco 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,4 (IC95%: -4,4 a 5,2). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -5,0 a 6,4).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Redução da dor avaliada pela escala VAS em 12 semanas (no cenário com a combinação de todas as doses de cada intervenção)									
36	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco 150 mg/dia foi estatisticamente melhor para a redução da dor na escala VAS que o placebo (DM: -12,3 (IC95%: -17,3 a -7,4)), em 12 semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de -3,3 (IC95%: -8,6 a 1,8). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -4,5 (IC95%: -11,5 a 2,4). O diclofenaco 100 mg/dia só foi estatisticamente melhor para a redução da dor pela escala VAS que o placebo, em seis semanas de acompanhamento. A DM entre o diclofenaco 100 mg/dia e o naproxeno 1.000 mg/dia foi de 0,7 (IC95%: -3,8 a 4,9). A DM entre o diclofenaco 150 mg/dia e o ibuprofeno 2.400 mg/dia foi de -0,6 (IC95%: -7,1 a 5,6).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Redução da dor avaliada pela escala WOMAC em 12 semanas									
129	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	Todas as intervenções foram estatisticamente melhores que o placebo após três meses de tratamento. Não foi identificada diferença entre diclofenaco e ibuprofeno [tamanho do efeito: 0,07 (IC95% -0,17 a 0,32)], nem para diclofenaco e naproxeno [tamanho do efeito: 0,13 (IC95% -0,07 a 0,33)], no desfecho de redução da dor em três meses.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Descontinuação do tratamento por eventos adverso									
105	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao naproxeno [RR 1,1 (IC 95%: 0,9-1,4)], ibuprofeno [RR 0,9 (IC 95%: 0,7-1,2)] e paracetamol [RR 0,9 (IC 95%: 0,6-1,4)]. O risco de descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente maior para o diclofenaco quando comparado com o placebo [RR 1,6 (IC 95%: 1,3-1,9)], celecoxibe [RR 1,4 (IC 95%: 1,2-1,8)] e etoricoxibe [RR 1,7 (IC 95%: 1,4-2,2)]	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Questão 2. Anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite^{12, 13}

Pergunta de pesquisa: Os anti-inflamatórios não esteroides tópicos são eficazes e seguros para o tratamento de dor crônica musculoesquelética ou de osteoartrite?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): indivíduos dor crônica derivada de agravos musculoesqueléticos, como osteoartrites, dor lombar, dor nas costas, doenças musculoesqueléticas ou transtornos ortopédicos.

Intervenção (I): agentes anti-inflamatórios não esteroides de administração tópica.

Comparadores (C): placebo tópico, na mesma forma farmacêutica da intervenção testada, mesmo fármaco em forma farmacêutica oral ou comparação entre diferentes AINEs tópicos.

Desfechos (O): **Eficácia:** escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster universities arthritis index*), escala numérica de classificação da dor, breve inventário da dor, escala visual analógica, escala AUSCAN (*The Australian Canadian osteoarthritis hand index*), proporção de respondedores, avaliação global do paciente (PGA) e consumo de paracetamol de resgate; **Segurança:** incidência geral de eventos adversos, incidência de eventos adversos gastrointestinais e incidência de eventos adversos locais.

A) Estratégia de busca

Para responder à pergunta PICO, foram conduzidas buscas nas bases Pubmed e Embase. As estratégias de busca estão descritas no **Quadro E**.

Quadro E. Estratégias de busca nas bases de dados PubMed e Embase, realizadas no dia 24/09/2020.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados
Pubmed	((("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain OR arthrit* OR rheumat* OR osteoarth* OR sciatica OR lumbago OR back pain OR "Musculoskeletal DisEVAes"[Mesh] OR Musculoskeletal DisEVAe OR Orthopedic Disorders) AND (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR NSAIDs OR Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents OR "Diclofenac"[Mesh] OR diclofenac OR diclophenac OR "Ketoprofen"[Mesh] OR Ketoprofen OR "Ibuprofen"[Mesh] OR Ibuprofen OR "Meloxicam"[Mesh] OR Meloxicam OR "Celecoxib"[Mesh] OR Celecoxib OR "Etoricoxib"[Mesh] OR Etoricoxib OR "Piroxicam"[Mesh] OR Piroxicam OR "Naproxen"[Mesh] OR Naproxen OR "Acetaminophen"[Mesh] OR Acetaminophen	644

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados
	OR Aceclofenac OR "Aspirin"[Mesh] OR Aspirin OR "Clonixin"[Mesh] OR Clonixin OR "Dipyrrone"[Mesh] OR Dipyrrone OR "Etodolac"[Mesh] OR Etodolac OR "Flurbiprofen"[Mesh] OR Flurbiprofen OR "Indomethacin"[Mesh] OR Indomethacin OR "Ketorolac"[Mesh] OR Ketorolac OR "Mefenamic Acid"[Mesh] OR Mefenamic Acid OR "Phenylbutazone"[Mesh] OR Phenylbutazone OR "Sodium Salicylate"[Mesh] OR Sodium Salicylate OR Tenoxicam AND ("Administration, Topical"[Mesh] OR topical Administration))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	
EMBASE	#8. #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #7. #5 AND #6 #6. 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti #5. #1 AND #4 #4. #2 AND #3 #3. 'topical drug administration'/exp OR 'administration, topical' OR 'drug administration, topical' OR 'topic administration' OR 'topic application' OR 'topic medication' OR 'topic therapy' OR 'topic treatment' OR 'topical administration' OR 'topical application' OR 'topical drug administration' #2. 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR nsoids OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' OR 'diclofenac'/exp OR diclofenac OR 'ketoprofen'/exp OR ketoprofen OR 'ibuprofen'/exp OR ibuprofen OR 'meloxicam'/exp OR meloxicam OR 'celecoxib'/exp OR celecoxib OR 'etoricoxib'/exp OR etoricoxib OR 'piroxicam'/exp OR piroxicam OR 'naproxen'/exp OR naproxen OR 'paracetamol'/exp OR acetaminophen OR 'aceclofenac'/exp OR aceclofenac OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR aspirin OR 'clonixin'/exp OR clonixin OR 'dipyrrone'/exp OR dipyrrone OR 'etodolac'/exp OR etodolac OR 'flurbiprofen'/exp OR flurbiprofen OR 'indometacin'/exp OR indometacin OR 'ketorolac'/exp OR ketorolac OR 'mefenamic acid'/exp OR 'mefenamic acid' OR 'phenylbutazone'/exp OR phenylbutazone OR 'salicylate sodium'/exp OR 'sodium salicylate' OR 'tenoxicam'/exp OR tenoxicam #1. 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR arthrit* OR rheumat* OR osteoarth* OR 'sciatica'/exp OR 'ischias' OR 'ischiatric pain' OR 'pain, sciatic' OR 'sciatic pain' OR 'sciatica' OR 'low back pain'/exp OR 'acute low back pain' OR 'back pain, low' OR 'chronic low back pain' OR 'loin pain' OR 'low back pain' OR 'low backache' OR 'low backpain' OR 'lowback pain' OR 'lower back pain' OR 'lumbago' OR 'lumbal pain' OR 'lumbal syndrome' OR 'lumbalgnesia' OR 'lumbalgia' OR 'lumbar pain' OR 'lumbar spine syndrome' OR 'lumbodinia' OR 'lumbosacral pain' OR 'lumbosacral root syndrome' OR 'lumbosacroiliac strain' OR 'pain, low back' OR 'pain, lumbosacral' OR 'strain, lumbosacroiliac' OR 'backache'/exp OR 'back ache' OR 'back pain' OR 'back pain syndrome' OR 'backache' OR 'backpain' OR 'dorsalgia' OR 'pain, back' OR 'musculoskeletal disEVAe'/exp OR 'musculoskeletal complaint' OR 'musculoskeletal disEVAe' OR 'musculoskeletal disEVAes' OR 'musculoskeletal disorder' OR 'musculoskeletal symptom' OR 'orthopedic disorder'	635

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados
	Total	1.279

B) Seleção das evidências

Foram encontrados 1.279 registros nas plataformas de busca. Após a remoção de duplicatas, 1.270 registros foram triados por uma revisora. Na fase seguinte, 168 textos completos foram avaliados para elegibilidade, também por uma revisora. Ao final, 30 textos foram incluídos na revisão, sendo que dois deles se referiam ao mesmo estudo, restando 29 no total (**Figura G**).

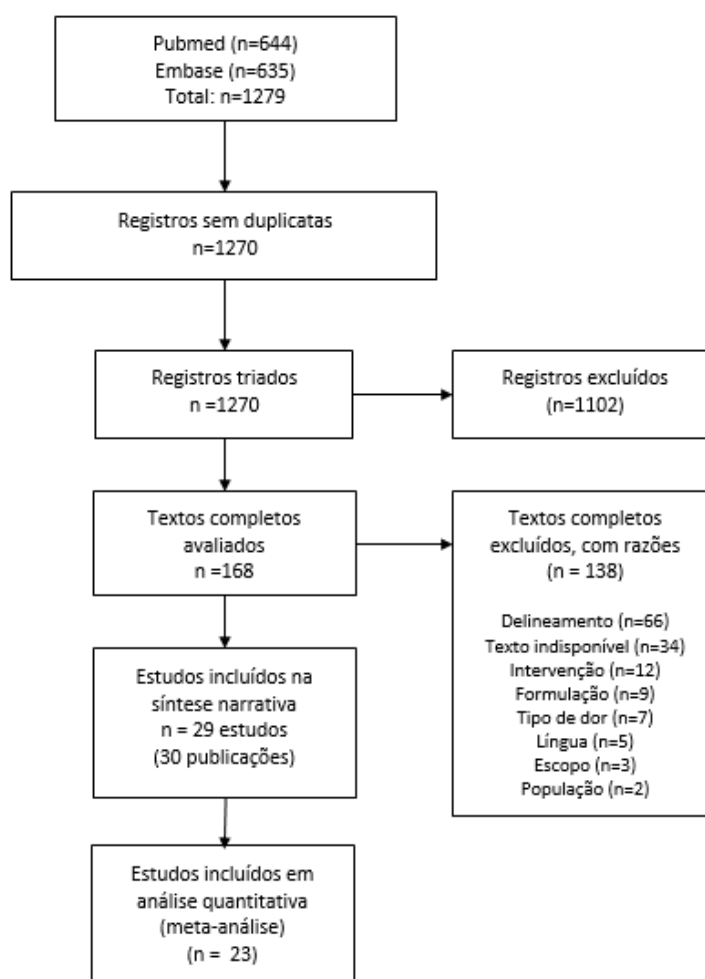


Figura G. Fluxograma de inclusão de estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

A descrição sumária dos estudos incluídos encontra-se na **nos Quadros F, G e H**.

Quadro F. Estudos selecionados para a Comparação 1, entre AINE tópico e placebo tópico.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Conaghan, 2013 ¹⁴ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=1395*	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=230 veículo livre de cetoprofeno (gel TDT 064) n=235	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG, Germany	Escala WOMAC: - para dor, a mudança na linha de base, média (DP), foi de -1,92 (1,75) para cetoprofeno 100 mg e -1,80 (1,74) para o grupo controle; p-valor NR - para incapacidade, a redução por cento desde a linha de base para a intervenção foi de -38,7% e para o placebo de -35,3% - para rigidez, a mudança média da linha de base até o final do estudo foi relatada como comparável, mas não relatada em números absolutos Proporção de respondedores: 43,5% (IC 95%: 0,37, 0,50) para cetoprofeno 100 mg e 40,6% (IC 95%: 0,34, 0,47) para o controle Avaliação Global do Paciente: proporção semelhante de pacientes nos grupos IDEA-033 e TDT 064 classificaram sua resposta à terapia como regular, boa ou excelente (variação: 68,0% a 73,0%) Incidência de EA: intervenção 102/230; comparador 107/234 EA gastrointestinais: intervenção 03/230; comparador 07/234 EA local de aplicação: intervenção 28/230; comparador 26/234
Rother, 2013 ¹⁵ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=555	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=274 veículo livre de cetoprofeno (gel	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG, Germany	Escala WOMAC: para dor, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -1,98 (1,97) para cetoprofeno 100 mg e -2,33 (2,12) para o grupo controle; p=0,022

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		TDT 064) n=281				- para incapacidade, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -2,02 (2,07) para cetoprofeno 100 mg e -2,32 (2,23) para o grupo controle; p=0,040 - para rigidez, a mudança nos escores da linha de base ao final do estudo, média (DP), foi de -2,23 (2,22) para cetoprofeno 100 mg e -2,48 (2,28) para o grupo controle; p=0,080 Proporção de respondedores: 41,2% (IC 95%: 0,35–0,47) para cetoprofeno 100 mg e 50,5% (IC 95%: 0,45–0,57) para o controle Avaliação Global do Paciente: a resposta à terapia foi classificada como “excelente” ou “boa” por 54,7% dos pacientes no grupo cetoprofeno e por 60,5% dos pacientes no grupo placebo Paracetamol de resgate: 82,1% no grupo cetoprofeno e 80,8% no grupo placebo Incidência de EA: intervenção 108/274; comparador 113/281 EA gastrointestinais: intervenção 2/274; comparador 2/274 EA local de aplicação: intervenção 29/274; comparador 32/281
Kneer, 2013 ¹⁶ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=867*	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=221 veículo livre de cetoprofeno (gel TDT 064) n=199	12 semanas	Algumas preocupações	IDEA AG	Escala WOMAC: - para dor, escores da subescala foram reduzidos em -57,4% ± 29,3% para o grupo de cetoprofeno, e em -49,5% ± 34,1% para o grupo placebo; p=0,0383 - para incapacidade, escores da subescala foram reduzidos em -42,0% ± 35,6% para o grupo de cetoprofeno, e em -36,1% ± 39,0% para o grupo placebo; p-valor NS - para rigidez, valores não relatados

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Proporção de respondedores: taxas de resposta de 88,6% para o grupo cetoprofeno e 77,5% para o grupo placebo Incidência de EA: intervenção 112/221; comparador 93/199 EA gastrointestinais: intervenção 10/ 221; comparador 9/199 EA local de aplicação: intervenção 53/ 221; comparador 39/ 199
Kawai, 2010 ¹⁷ ECR paralelo	Artrite reumatoide n=676	Adesivo tópico contendo 20 mg de cetoprofeno n=338 placebo adesivo n=338	2 semanas	Algumas preocupações	Hisamitsu Pharmaceutical	Proporção de respondedores: 26,6% (90/338) no grupo intervenção e 20,1% (68/338) no grupo comparador EVA: mudança absoluta no escore EVA em milímetros, média (DP), foi de 15,7 (16,0) na intervenção e de 13,2 (16,4) no controle, p=0,026 Incidência de EA: intervenção 53/338; comparador 54/338 EA gastrointestinais: intervenção 1/338; comparador 2/338 EA local de aplicação: intervenção 10/338; comparador 5/338
Niethard, 2005 ¹⁸ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=238	Diclofenaco dietilamônio (DEA) gel 1,16% n=117 placebo gel n=121	3 semanas	Algumas preocupações	Novartis Consumer Health	Escala WOMAC: - para dor, a mudança a partir da linha de base, média (DP), foi de 22 (21) para gel de diclofenaco e de 14 (23) para o grupo controle, diferença de 9, p=0,0002 - para incapacidade, a mudança a partir da linha de base ao final do estudo foi de 23 (21) para diclofenaco e de 16 (22) para placebo, diferença de 8, p=0,001 - para rigidez, a mudança a partir da linha de base ao final do estudo, foi de 22 (23) para diclofenaco e de 14 (24) para placebo, diferença de 9, p=0,0004 Proporção de respondedores: taxa de resposta ao final do estudo para o gel de diclofenaco foi significativamente superior à taxa de placebo, 62% versus 46%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						EVA: diminuição a partir da linha de base na intensidade da dor, média (DP), foi de 34 (25) para gel de diclofenaco e 25 (24) para gel de placebo Avaliação Global do Paciente: 69% de pacientes classificaram o gel de diclofenaco como "bom", "muito bom" ou "excelente" em comparação com 58% para o placebo Paracetamol de resgate: 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo diclofenaco; 39% pacientes usaram 0,4 comprimidos/dia no grupo placebo Incidência de EA: intervenção 11/117; comparador 11/120 EA gastrointestinais: intervenção 0/117; comparador 2/120 EA local de aplicação: intervenção 4/117; comparador 3/120
Barthel, 2009 ¹⁹ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=492	Diclofenaco de sódio 1% gel n=254 Placebo (veículo) gel n=238	12 semanas	Algumas preocupações	Novartis Consumer Health	Escala WOMAC: em relação à linha de base, os pacientes tratados com diclofenaco exibiram maior diminuição média na escala de dor (-5,0 versus -4,0; P = 0,01), e de incapacidade (-15,0 versus -10,9; p=0,001); os valores de rigidez não foram relatados Proporção de respondedores: 64% no grupo diclofenaco; 51,7% no grupo placebo Avaliação Global do Paciente: pacientes no grupo diclofenaco eram significativamente mais propensos a classificar o tratamento como muito bom ou excelente (49% versus 39%; P = 0,007) Paracetamol de resgate: 91,3% de pacientes na intervenção; 92,4% no grupo placebo

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Incidência de EA: intervenção 152/254; comparador 128/238 EA gastrointestinais: intervenção 14/254; comparador 11/238 EA local de aplicação: intervenção 12/254; comparador 5/238
Altman, 2009 ²⁰ ECR paralelo	Osteoartrite de mão n=385	Diclofenaco de sódio 1% gel n=198 Placebo gel n=187	8 semanas	Algumas preocupações	Novartis	Proporção de respondedores: 65,7% no grupo diclofenaco e 56,7% no grupo placebo EVA: mudança absoluta a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 35,5 (28,9) mm para a intervenção e de 29,6 (29,5) mm para o controle; p=0,06 AUSCAN: - para dor, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 27,2 (26,9) para o grupo intervenção e de 22,5 (27,8) para o grupo placebo; p=0,09 - para incapacidade, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,5 (27,6) para o grupo intervenção e de 19,2 (28) para o grupo placebo; p=0,017 - para rigidez, a mudança da linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de 26,6 (30,0) para o grupo intervenção e de 21,1 (30,5) para o grupo placebo; p=0,048 Avaliação Global do Paciente: 47,7% dos pacientes no grupo diclofenaco classificou o tratamento como "Muito Bom" ou "Excelente" contra 36,5% no grupo placebo Paracetamol de resgate: 82,1% de pacientes no grupo diclofenaco; 82,6% de pacientes no grupo placebo

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Incidência de EA: intervenção 102/198; comparador 82/187 EA gastrointestinais: intervenção 15/198; comparador 6/187 EA local de aplicação: intervenção 8/198; comparador 3/187
Baraf, 2010 ²¹ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=419	Diclofenaco de sódio 1% gel n=217 Placebo gel n=212	12 semanas	Baixo	Novartis	Escala WOMAC: - para dor, mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 6,8 (4,5) para a intervenção e de 5,4 (4,5) para o placebo; p=0,008 - para incapacidade, mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de 21,5 (15,3) para a intervenção e de 16,8 (15,7) para o placebo; p=0,004 - para rigidez, os valores médios na semana 12 foram de 2,5 para o grupo diclofenaco e de 3,2 para o grupo placebo Proporção de respondedores: 79,6% para a intervenção e de 69,7% para placebo EVA: a mudança desde a linha de base até a semana 4 foi de 36,3 (24,3) para a intervenção e de 30,8 (24,1) para o placebo Avaliação Global do Paciente: diclofenaco foi avaliado como "muito bom" ou "excelente" por 56% dos pacientes na intervenção, comparado com 42% no grupo placebo Incidência de EA: intervenção 114/217 e comparador 92/212 EA gastrointestinais: intervenção 11/217 e comparador 8/212 EA local de aplicação: intervenção 12/217 e comparador 0/212

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Burnham, 1998 ²² ECR cruzado	Epicondilite lateral n=14	Diclofenaco gel 2% Placebo gel n=14 (ECR crossover)	3 semanas	Alto	Sem informação	EVA: o efeito do diclofenaco tópico na EVA em média (DP) foi de 2,1 (2,1) para diclofenaco e de 3,6 (2,0) para placebo; p<0,05 Incidência de EA: um paciente desenvolveu <i>rash</i> no local de aplicação em uso de gel de diclofenaco.
Bussin, 2017 ²³ ECR crossover	Tendinopatia de tendão de Aquiles N=19	Diclofenaco gel 10% Placebo gel N=19 (ECR crossover)	1 mês	Algumas preocupações	University of British Columbia	Escala numérica de classificação de dor: - Durante teste de salto: os valores de linha de base foram de 4,3 (IC 95%: 3,42 – 5,18); com o uso de diclofenaco, os valores foram de 3,1 (IC 95%: 2,35 - 3,85; p<0,001), e com o uso de placebo, de 3,8 (IC 95%: 2,63 - 4,97; p-valor NS) - Em repouso: os valores de linha de base foram de 3,1 (IC 95%: 2,51 – 3,69); com o uso de diclofenaco, os valores foram de 2,3 (IC 95%: 1,67 – 2,93; p=0,031), e com o uso de placebo, de 2,7 (IC 95%: 1,86 – 3,54; p-valor NS) Não houve relatos de efeitos colaterais do medicamento neste estudo.
Wadsworth, 2016 ²⁴ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=259	Solução tópica de diclofenaco de sódio 2% n=130 Solução de placebo n=129	4 semanas	Algumas preocupações	Mallinckrodt Pharmaceuticals	Escala WOMAC: - para dor, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -4,5 (4,5) para a intervenção e de -3,6 (4,2) para o controle; p=0,040 - para incapacidade, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -14,3 (14,7) para a intervenção e de -11,5 (13,8) para o controle; p=0,061

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						para rigidez, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,7 (1,8) para a intervenção e de -1,4 (2,0) para o controle; p=0,097 Escala numérica de classificação de dor: não houve diferenças significativas entre intervenção e comparador em escores médios de intensidade de dor pela escala NRS ao meio-dia, noite ou durante as 24 horas prévias Avaliação Global do Paciente: a mudança desde a linha de base até o final do estudo no escore de avaliação global do paciente foi de -1,1 (1,2) para a intervenção e -0,9 (1,1) para o placebo Paracetamol de resgate: na semana 4, 68 pacientes (52,3%) no grupo intervenção e 82 pacientes (63,6%) no grupo placebo haviam usado medicamento de resgate Os eventos adversos associados com o tratamento foram reações no local de administração, o que incluiu secura no local de aplicação, esfoliação, eritema, prurido e dor.
Bookman, 2004 ²⁵ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=248*	Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=84 Solução de controle com DMSO, mas sem diclofenaco n=80	4 semanas	Algumas preocupações	Dimethaid Health Care Ltd	Escala WOMAC: 12. para dor, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi significativamente maior com o tratamento de diclofenaco tópico (-3,9 [IC 95%: -4,8 a -2,9]) do que com a solução veículo (-2,5 [IC 95%: -3,3 a -1,7]); p<0,05 13. para incapacidade, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi de -11,6 (IC 95%: -14,7 a -8,4) no grupo diclofenaco tópico e de -5,7 (IC 95%: -8,3 a -3,3; p<0,01)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						14. para rigidez, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi de -1,5 (IC 95%: -1,9 a -1,1) no grupo diclofenaco tópico e de -0,7 (IC 95%: -1,2 a -0,3; $p < 0,05$) Avaliação Global do Paciente: o escore médio de avaliação global do paciente para a solução de diclofenaco tópica (6,7 [IC 95%: 6,1 a 7,4]) foi superior ao controle com veículo (7,8 [IC 95%: 6,9 a 8,6]) com significância estatística Paracetamol de resgate: o consumo médio de paracetamol foi menor no grupo diclofenaco tópico (36,2 [DP: 52,2] comprimidos) do que no grupo alocado para a solução veículo (49,5 [DP: 63,4] comprimidos) EA gastrointestinais: intervenção 14/84; comparador 13/80 EA local de aplicação: intervenção 62/84; comparador 41/80
Roth, 2004 ²⁶ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=326	Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=164 Solução de controle incluindo DMSO, mas sem diclofenaco n=162	12 semanas	Algumas preocupações	Dimethaid Health Care Ltd, Markham, Ontario	Escala WOMAC: - para dor, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -5,9 (4,7) no grupo diclofenaco, e de -4,3 (4,4) grupo veículo; $p < 0,005$ - para incapacidade, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -15,4 (15,3) no grupo diclofenaco, e de -10,1 (13,9) grupo veículo; $p < 0,005$ - para rigidez, a mudança a partir da linha de base até o final do estudo em média (DP) foi de -1,8 (2,1) no grupo diclofenaco, e de -1,3 (2,0) grupo veículo; $p < 0,01$ Avaliação Global do Paciente: houve diferença significativamente maior a partir da linha de base no grupo diclofenaco comparado com o grupo veículo (-1,3 versus -0,9; $p = 0,003$)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Paracetamol de resgate: nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos da quantidade de consumo de paracetamol de resgate. Em média (DP), no grupo diclofenaco foi de 416 (418) mg por paciente/dia e o grupo veículo foi de 468 (473) mg por paciente/dia Incidência de EA: número absoluto de pacientes que tiveram pelo menos 1 EA em cada grupo não foi relatado EA gastrointestinais: intervenção 19/164; comparador 15/162 EA local de aplicação: intervenção 81/164; comparador 53/162
Baer, 2005 ²⁷ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=216	Solução tópica de diclofenaco (1,5% [Pennsaid]) n=107 Solução de controle incluindo DMSO, mas sem diclofenaco n=109	6 semanas	Baixo	Dimethaid Health Care Ltd	Escala WOMAC: - para dor, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -5,2 (5,0) para o grupo diclofenaco e de -3,3 (4,3) para o grupo placebo; p=0,003 - para incapacidade, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -13,4 (16,3) para o grupo diclofenaco e de -6,9 (13,2) para o grupo placebo; p=0,001 - para rigidez, a mudança desde a linha de base ao final do estudo em média (DP) foi de -1,8 (2,1) para o grupo diclofenaco e de -0,9 (2,0) para o grupo placebo; p=0,002 Proporção de respondedores: a taxa de resposta de pelo menos 50% de redução de dor foi significativamente maior seguida do tratamento com diclofenaco comparado com controle (46/105 [46,8%] versus 27/107 [25,2%]; p=0,004) Avaliação Global do Paciente: o grupo diclofenaco teve um número de pacientes significativamente maior com resposta de PGA "bom" ou "muito

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						bom" comparado com o grupo comparador (46 [43,8%] versus 18 [16,8%], respectivamente; $p < 0,0001$) Paracetamol de resgate: não houve diferença significativa observada na média (DP) do consumo de comprimidos de paracetamol de resgate por dia entre diclofenaco (0,9 [0,9]) e grupo controle (1,1 [1,0]); $p = 0,079$ Um EA importante relatado foi pele seca no local de aplicação, ocorrendo em 42/107 (39,3%) no grupo diclofenaco e em 23/109 (21,1%) no grupo comparador. Dor abdominal e dispepsia foram (cada um) relatadas em 4 (3,7%) participantes no grupo diclofenaco comparando com 1 (0,9%) participantes no grupo controle.
Poul, 1993 ²⁸ ECR paralelo	Forma não articular de reumatismo, acompanhada de dor moderada ou intensa n=104	Flurbiprofeno adesivo (40 mg) n=53 Placebo adesivo n=51	14 dias	Alto	Não informado	Os desfechos relatados neste estudo são escalas de observação do investigador a respeito da gravidade da condição, dor no local da lesão, mudança na condição clínica, sensibilidade e estado da pele no local da lesão. Na opinião do investigador, houve diferença estatisticamente significativa em favor do flurbiprofeno adesivo nos dias 7 e 14. Houve diferença significativa no dia 7 para a avaliação do investigador de severidade da dor. No dia 14, a diferença a favor do flurbiprofeno não foi estatisticamente significativa. Incidência de EA: intervenção 8/53; comparador 3/51
McCleane, 2000 ²⁹	Dor musculoesquelética localizada de pelo menos 3 meses de duração	Gel de piroxicam a 2,5% n=50	4 semanas	Alto	Não informado	Proporção de respondedores: 2% na intervenção e 8% no grupo placebo EVA: O escore de dor média na semana anterior ao tratamento foi de 6,23. Após 4 semanas, o escore do grupo piroxicam foi de 6,31 (IC 95%: 5,61 a 7,01) e do grupo placebo foi de 5,91 (IC 95%: 5,15 a 6,67)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR paralelo	n=200*	Gel de placebo n=50				Paracetamol de resgate: ao final do estudo, o grupo intervenção usou, em média, 4,56 comprimidos (IC 95%: 3,51 a 5,61) e o grupo placebo usou 4,23 (IC 95%: 3,33 a 5,13) Um (1) paciente teve dispepsia com piroxicam e um (1) paciente teve náusea com placebo
Ergun, 2007 ³⁰ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=74	Nimesulida gel 1% n=51 Placebo gel n=23	30 dias	Alto	Não declarado	Escala WOMAC: - para dor, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 1,5 (1,9) para o grupo diclofenaco e de 0,8 (1,2) para o grupo placebo; p-valor NR - para incapacidade, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 1,3 (1,6) para o grupo diclofenaco e de 0,3 (0,6) para o grupo placebo; p-valor NR - para rigidez, a mudança desde antes do tratamento em média (DP) foi de 2,0 (2,4) para o grupo diclofenaco e de 0,5 (1,0) para o grupo placebo; p-valor NR Avaliação Global do Paciente: a média dos escores de satisfação global do paciente para tratamento foi de 3,3 e para placebo de 1,8 Paracetamol de resgate: a maioria dos pacientes no grupo placebo declarou que o medicamento tópico que estavam usando não foi efetivo para sua dor, e que tiveram que usar medicamento de resgate EA local de aplicação: intervenção 2/51; comparador 1/23

Legendas: AUSCAN = *The AUStralian CANadian Osteoarthritis Hand Index*; DP = desvio padrão; EA = eventos adversos; ECR = ensaio clínico randomizado; EVA = escala visual analógica; IC = intervalo de confiança; NR = não relatado; NS = não significante; PGA = *Patient Global Assessment*; WOMAC = *The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*.

*Nos estudos assinalados, havia outros braços de comparação que não eram de interesse para responder a PICO. Dessa forma, é possível que haja discrepâncias entre a soma das amostras dos braços e do tamanho da amostra total.

Quadro G. Estudos selecionados para a Comparação 2, entre AINE tópico e mesmo AINE oral.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Tugwell, 2004 ³¹ ECR de equivalência, <i>double-dummy</i>	Osteoartrite de joelho n=622	Solução tópica de diclofenaco + cápsulas de placebo orais n=311 Diclofenaco oral 50 mg + Solução tópica de placebo n=311	12 semanas	Algumas preocupações	Dimethaid Healthcare	Escala WOMAC: - para dor, mensurada em 0 a 500 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -118 (121) e no grupo oral foi de -134 (127); p=0,10 - para incapacidade, mensurada de 0 a 1.700 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -348 (400) e no grupo oral foi de -438 (426); p=0,008 - para rigidez, mensurada de 0 a 200 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -45 (58) e no grupo oral foi de -52 (61); p=0,14 Proporção de respondedores: 66% (201 de 303) no grupo tópico e 70% (210 de 301) no grupo oral Avaliação Global do Paciente: mensurada em EVA de 0 a 100 mm, a mudança desde a linha de base até o final do estudo no grupo tópico foi de -27 (31) e de -32 (32) no grupo oral EA gastrointestinais: tópico 108/311; oral 150/311 Dispepsia -> tópico 48/311; oral 81/311 EA local de aplicação: Pele seca -> tópico 83/311; oral 4/311
Simon, 2009 ³²	Osteoartrite de joelho	Solução tópica de diclofenaco	12 semanas	Algumas preocupações	Nuvo Research	Escala WOMAC:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR paralelo, <i>double dummy</i>	N=772*	+ cápsulas de placebo orais n=154 Diclofenaco oral 100 mg + Solução tópica de placebo n=151				- para dor, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -6,0 (4,5) e no grupo oral foi de -6,4 (4,1); p=0,429 - para incapacidade, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -15,8 (15,1) e no grupo oral foi de -17,5 (14,3); p=0,319 - para rigidez, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo tópico foi de -1,93 (2,01) e no grupo oral foi de -2,07 (2,02); p=0,596 Avaliação Global do Paciente: a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo foi de -1,36 (1,19) no grupo tópico e de -1,42 (1,29) no grupo oral Paracetamol de resgate: a média (DP) do uso de paracetamol foi de 0,64 (0,83) comprimidos por dia e de 0,55 (0,82) comprimidos por dia Incidência de EA: tópico 96/154; oral 94/151 EA gastrointestinais: tópico 10/154; oral 36/151 EA local de aplicação: tópico 41/154; oral 11/151
Di Rienzo Businco, 2004 ³³ ECR paralelo, não cego	Disfunção temporomandibular n=36	Diclofenaco solução tópica n=18 Diclofenaco oral n=18	14 dias	Alto	Não informado	EVA: os autores relataram que todos os pacientes mostraram alívio da dor após o tratamento, e que a diferença entre os grupos não foi significativa (p>0,05). A mudança absoluta na escala visual analógica no grupo tópico foi de -5,9 e no grupo oral foi de -6,1 EA gastrointestinais: tópico 1/18; oral 16/18 EA local de aplicação: tópico 3/18; oral 0/18

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Gor, 2016 ³⁴ ECR paralelo, não cego	Osteoartrite de joelho n=25	Diclofenaco oral dose reduzida + diclofenaco tópico 10 mg nanogel n=25 Diclofenaco oral 50 mg três vezes/dia n=25	7 dias	Alto	Não informado	EVA: a mudança absoluta na escala visual analógica no grupo diclofenaco oral + tópico foi de -4,6; já no grupo diclofenaco oral somente, a diferença absoluta foi de -3,84 Incidência de EA: Não houve eventos adversos reconhecidos como tal, pois os pacientes receberam medicamentos bloqueadores de receptor Histamina 2 ou inibidores de bomba de próton com a terapia
Underwood, 2008 A, B ^{35, 36} ECR de equivalência	Osteoartrite de joelho ou dor na perna n=282	AINE tópico, de preferência ibuprofeno n=138 AINE oral, de preferência ibuprofeno n=144	24 meses ou até o final do estudo	Alto	Programa de Avaliação de Tecnologias em Saúde do NHS	Escala WOMAC: os autores relataram que, para dor pela escala WOMAC, no ensaio randomizado de 24 meses e nas análises de final de estudo, houve uma diferença de significância limítrofe em favor do medicamento oral - a diferença média na mudança na subescala WOMAC de dor desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINEs para dor no joelho em idosos, foi de 5 (IC 95%: 0 a 9) - a diferença média na mudança na subescala WOMAC de incapacidade desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINEs para dor no joelho em idosos, foi de 3 (IC 95%: -2 a 7) - a diferença média na mudança na subescala WOMAC de dor desde o início até o final do estudo, para tratamento tópico menos oral com AINEs para dor no joelho em idosos, foi de -2 (IC 95%: -7 a 4)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Paracetamol de resgate: 57 (46%) pacientes receberam prescrição para medicamento de resgate no grupo tópico, com 34 (DP: 67) doses diárias por participante, enquanto no grupo oral esse número foi de 55 (42%) pacientes com 43 (DP: 107) doses diárias prescritas por paciente Incidência de EA: tópico 77/138; oral 80/144 EA gastrointestinais: tópico 58/138; oral 57/144
Tiso, 2010 ³⁷ ECR paralelo, não cego	Dor crônica no joelho n=20	Ibuprofeno 4% gel n=10 Ibuprofeno oral 800 mg 3 vezes/dia n=10	2 semanas	Alto	Helm Pharmaceuticals	Escala WOMAC: os autores relataram que as melhorias nos escores WOMAC foram equivalentes entre os grupos e nenhum grupo de tratamento se saiu melhor - para dor, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -82,6 (IC 95%: -158,3 a -6,8) no grupo tópico e de -84,3 (IC 95%: -177,9 a 9,3) no grupo oral, p<0,05 - para incapacidade, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -312,1 (IC 95%: -580,5 a -43,7) no grupo tópico e de -323,2 (IC 95%: -637,2 a -9,2) no grupo oral, p<0,05 - para rigidez, a comparação das diferenças médias entre a linha de base até 2 semanas em média (IC 95%) foi de -47,8 (IC 95%: -95,7 a 0,1) no grupo tópico e de -25,9 (IC 95%: -53,6 a 1,8) no grupo oral, p<0,05. Incidência de EA: Tópico 2/10; oral 7/10 EA gastrointestinais: Tópico 3/10; oral 0/10 EA local de aplicação: Tópico 1/10; Oral 0/10

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Fan, 2019 ³⁸ ECR paralelo, não cego	Espondilite anquilosante n=70	Loxoprofeno adesivo (LX-P) 100 mg n=35 Loxoprofeno oral (LX-T) 60 mg 3 vezes/dia n=35	4 semanas	Alto	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China, Fundação Presidente do Hospital Nanfang, Southern Medical University, China Postdoctoral Science Foundation e Programa de Inovação de Shenzhen	Não foi observada diferença significativa entre os grupos LX-P e LX-T na proporção de pacientes que alcançaram a resposta ASAS20 na semana 4 [19/35 (54,3%) para o grupo LX-P vs. 26/35 (74,3%) para LX-T]. Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a resposta ASAS 5/6 nas semanas 4 entre os dois grupos [semana 4, 13/35 (37,1%) vs. 16/35 (45,7%); P = 0,467] EVA: mudança absoluta no escore de dor total de 0 a 10 cm foi de -1,0 (IQR: -2; 0) para o grupo tópico e de -2,0 (IQR: -3; -1) para o grupo oral Incidência de EA: tópico 3/35; oral 5/35 EA gastrointestinais: tópico 0/35; oral 2/35 EA local de aplicação: tópico 2/35; oral 1/35
Mu, 2016 ³⁹ ECR de não inferioridade, <i>double-dummy</i>	Dor musculoesquelética localizada de pelo menos 3 meses de duração n=164	Loxoprofeno adesivo (100 mg, LX-P) + comprimido de placebo n=81 Loxoprofeno comprimido (60 mg, LX-T) + adesivo de	4 semanas	Alto	Daiichi Sankyo	Proporção de respondedores: não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo LX-P e o grupo LX-T na população ITT na semana 4 (72,8%, n = 59, IC de 95%: 63,2-82,5% vs 60,2%, n = 50, 95% CI: 49,7-70,8%; P = 0,088) com uma diferença de 12,6% (95% CI: -1,7-26,9%) Avaliação Global do Paciente: na semana 4, 14,8% dos pacientes LX-P e 10,8% dos pacientes LX-T relataram estar "muito bem". Uma diferença estatística foi encontrada na análise ITT (P = 0,045), mas não na análise PP (P = 0,081) Incidência de EA: tópico 14/81; oral 24/83

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		placebo n=83				EA gastrointestinais: tópico 7/81; oral 11/83 EA local de aplicação: tópico 4/81; oral 4/83

Legendas: *Double-dummy* = tipo de ensaio clínico com intervenções em formas farmacêuticas diferentes, que mantém o sigilo de alocação de forma que um grupo receba a forma 1 - ativa e a forma 2 - placebo; e o outro grupo, forma 1 placebo e forma 2 ativa; DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; IC = intervalo de confiança; LX-P = loxoprofeno adesivo; LX-T = loxoprofeno comprimido; WOMAC = *The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*; IQR = intervalo interquartil. PP = por protocolo; ITT = intenção de tratar; ASAS = *Assessment in Ankylosing Spondylitis response criteria*.

*Nos estudos assinalados, havia outros braços de comparação que não eram de interesse para a presente questão de pesquisa. Dessa forma, é possível que haja discrepâncias entre a soma das amostras dos braços e do tamanho da amostra total.

Quadro H. Estudos selecionados para a Comparação 3, entre diferentes AINEs tópicos.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
Yataba, 2017 ⁴⁰ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=633	S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) n=316 Adesivo de flurbiprofeno convencional (patch FP) n=317	2 semanas	Alto	Taisho Pharmaceutical	EVA: A média de mínimos quadrados da variação de VAS foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo de patch FP, o grupo SFPP mostrou dor significativamente reduzida em comparação com o grupo de patch FP (p <0,001) Incidência de EA: SFPP 52/316; FP 38/317 EA gastrointestinais: SFPP 2/316; FP 0/317 EA local de aplicação: SFPP 30/ 316; FP 5/317
Ritchie, 1996 ⁴¹ ECR cruzado	Epicondilite medial ou lateral, tendinite, bursite ou capsulite n=137	Flurbiprofeno adesivo (LAT) 40 mg n=69 Piroxicam gel 0,5% n=68	14 dias	Alto	Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, UK	No final da fase de <i>crossover</i> (dia 8), o flurbiprofeno adesivo foi o tratamento preferido, com uma proporção maior de pacientes apresentando uma melhora maior em todas as avaliações dos investigadores. Houve reduções estatisticamente significativas na gravidade geral da dor, a principal medida de eficácia, com flurbiprofeno LAT (p = 0,012) EVA: A mudança na severidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do crossover) foi de 2,4, versus 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam Incidência de EA: Flurbiprofeno 12/137; Piroxicam 9/135
Allegrini, 2009 ⁴² ECR paralelo	Osteoartrite lombar n=179	Adesivo de piroxicam 14 mg a 1 % n=60	16 dias	Alto	Italiana Laboratori Bouty SpA	EVA: as alterações nas pontuações EVA para o adesivo de piroxicam foram de 66,3 (DP 18,9) mm da visita inicial a 38,3 (DP 26,6) mm na visita final; já para o grupo creme de piroxicam, foram de 72,4 (DP 17,6) mm desde a visita inicial até 42,2 (DP 21,7) mm na visita final Taxa de respondedores: para o grupo adesivo de piroxicam foi de 60,0 (DP 6,4%), e para o grupo creme de piroxicam foi de 61,7 (DP 6,3%). Além disso,

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		Creme de piroxicam a 1% n=60				o intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença entre a taxa média de resposta dos dois tratamentos ativos foi de - 19,8% a + 16,4% e estava dentro do intervalo definido ($\pm 20\%$) aceito para a conclusão da equivalência terapêutica Incidência de EA: adesivo 5/60; creme 5/60 EA gastrointestinais: não foram relatados EA local de aplicação: adesivo 2/60; creme 1/60
Kilminster, 1999⁴³ ECR cruzado	Osteoartrite de joelho n=43	17,5 a 35 mg de diclofenaco spray n=21 20 a 40 mg de diclofenaco gel 1% n=18	4 semanas	Alto	Goldshield Pharmaceuticals	Breve inventário da dor: a dor melhorou significativamente na semana de tratamento com gel, mas, não houve melhora adicional na semana de tratamento com spray. No dia 4, o tratamento com spray já havia mostrado um controle da dor significativamente melhor do que o gel. Esta vantagem inicial do spray foi alcançada na segunda metade da semana, quando nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos foi observada. Embora os escores de dor fossem ligeiramente mais baixos com o spray em comparação com o gel, nenhuma diferença estatística pôde ser detectada entre os tratamentos ativos no dia 7. Paracetamol de resgate: Nenhum medicamento extra foi necessário pelos pacientes durante qualquer uma das semanas de tratamento ou <i>washout</i>, o que demonstrou que ou o tratamento foi eficaz ou a dor osteoartrítica pode não ter sido forte o suficiente para exigir medicamento de resgate Incidência de EA: Alguns eventos adversos foram vivenciados pelos participantes. Com exceção de um caso de dor gastrointestinal leve com tratamento com gel, os outros provavelmente não estavam relacionados à intervenção.

Legendas: DP = desvio padrão; ECR = ensaio clínico randomizado; IC = intervalo de confiança; EVA = escala visual analógica; SFPP = adesivo de S-flurbiprofeno; FP = adesivo de flurbiprofeno convencional.

A partir dos estudos descritos, foi possível conduzir meta-análises *pairwise* para os desfechos de interesse. Os resultados, por comparação e por desfecho, são apresentados a seguir (**Figuras H a Y**).

AINE tópico vs. placebo tópico

Dor avaliada pela escala WOMAC

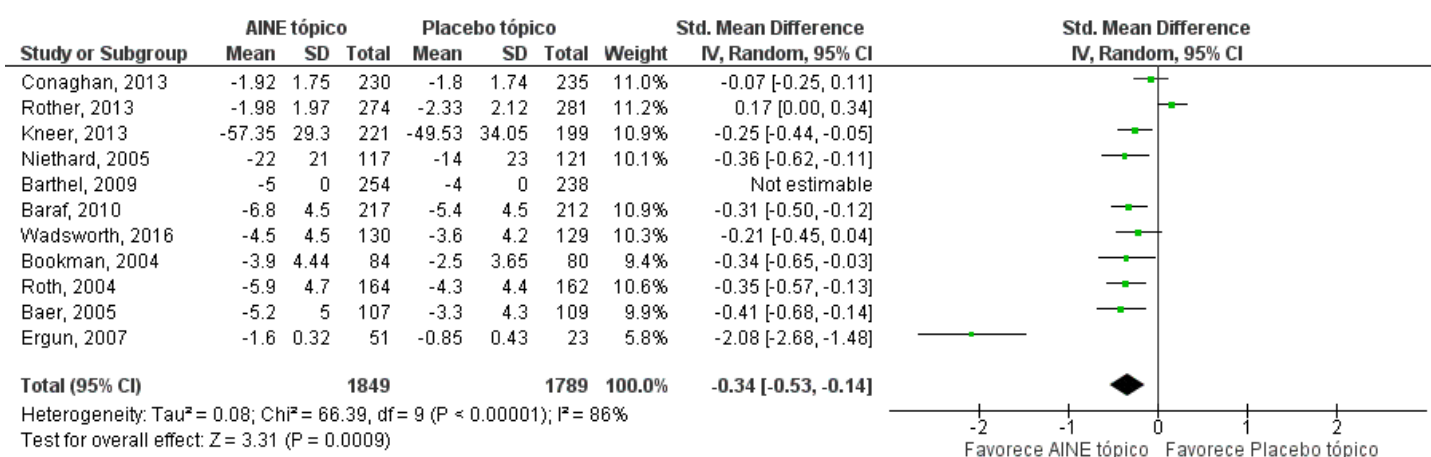


Figura H. Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas.

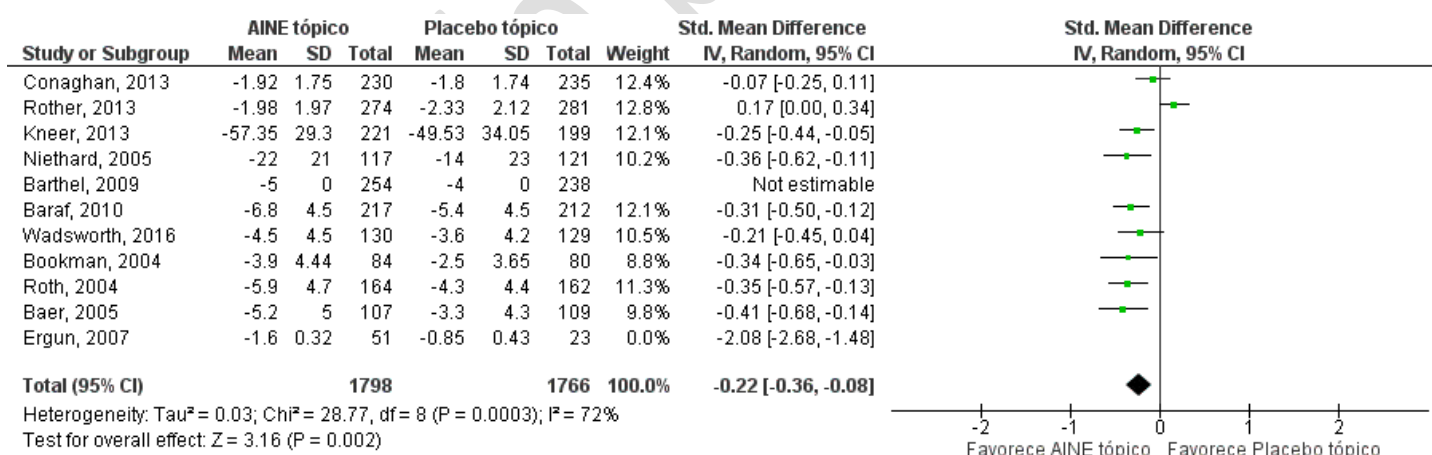


Figura I. Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.

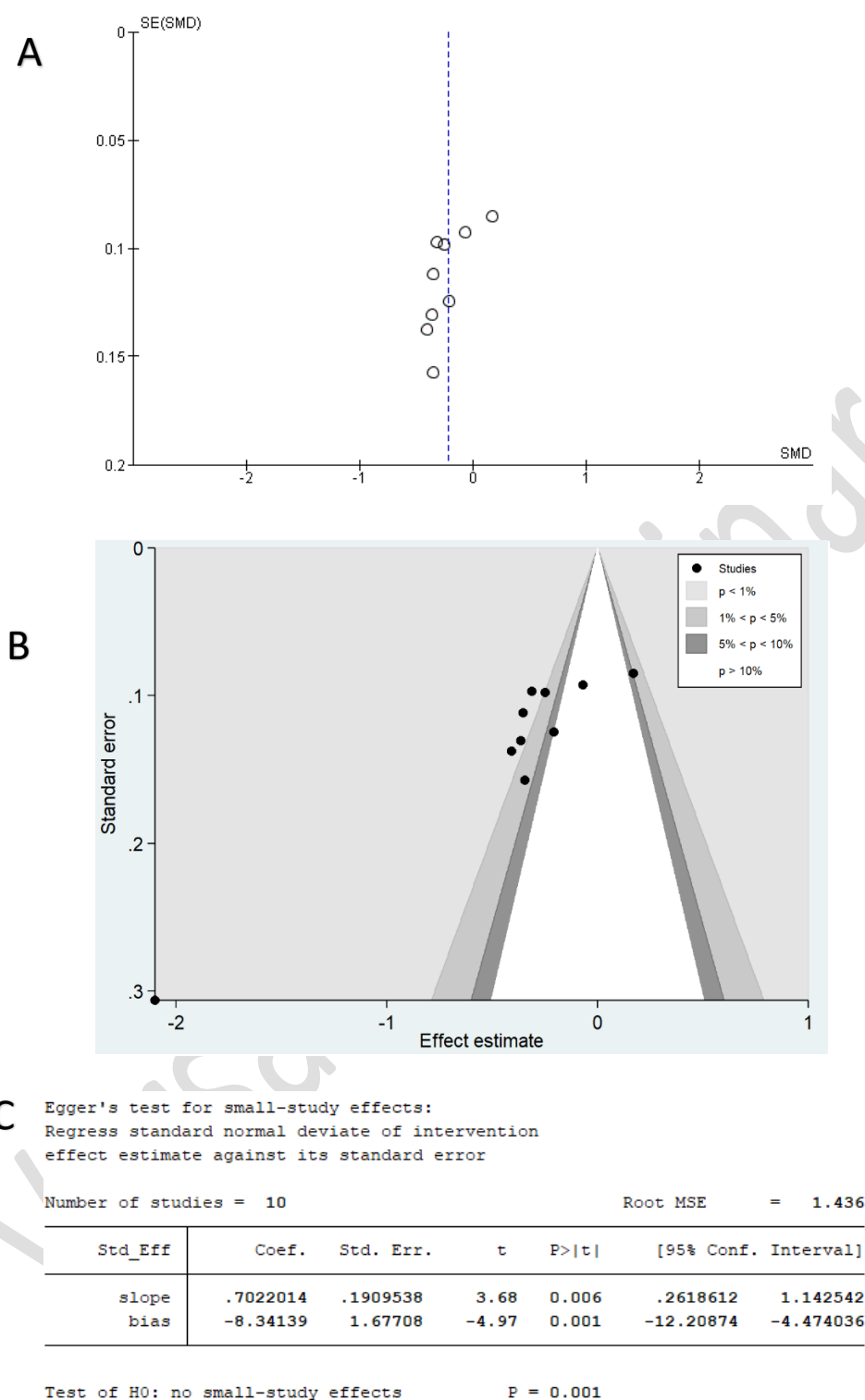


Figura J. Gráfico de funil e teste de Egger da mensuração de dor pela escala WOMAC. A) gráfico de funil gerado pelo Revman; B) gráfico de funil com contornos gerado pelo STATA; C) teste de Egger para efeito de pequenos estudos.

Dor avaliada pela escala visual analógica

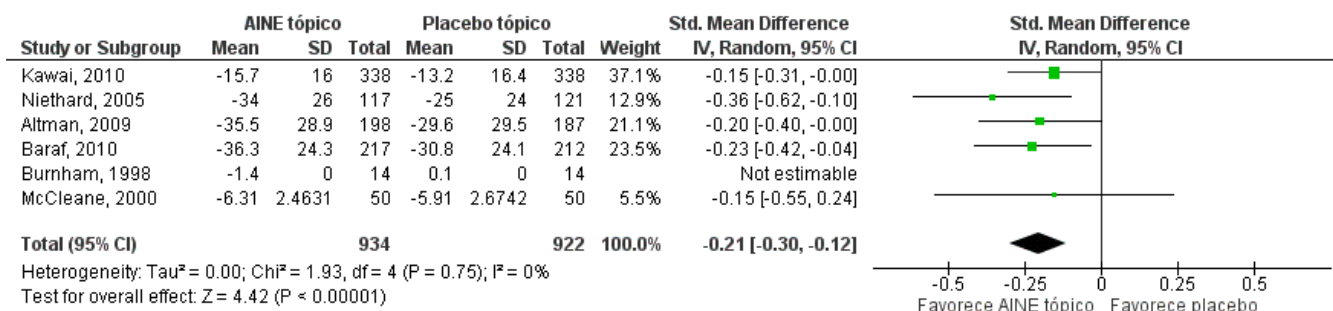


Figura K. Meta-análise de dor mensurada pela EVA, por diferença de médias padronizadas.

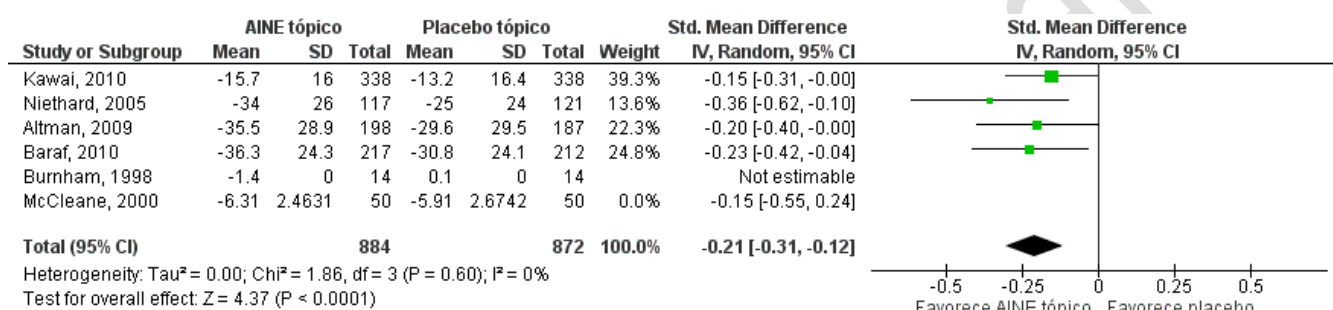


Figura L. Meta-análise de dor pela EVA, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.

Diferença de médias padronizadas – WOMAC e EVA

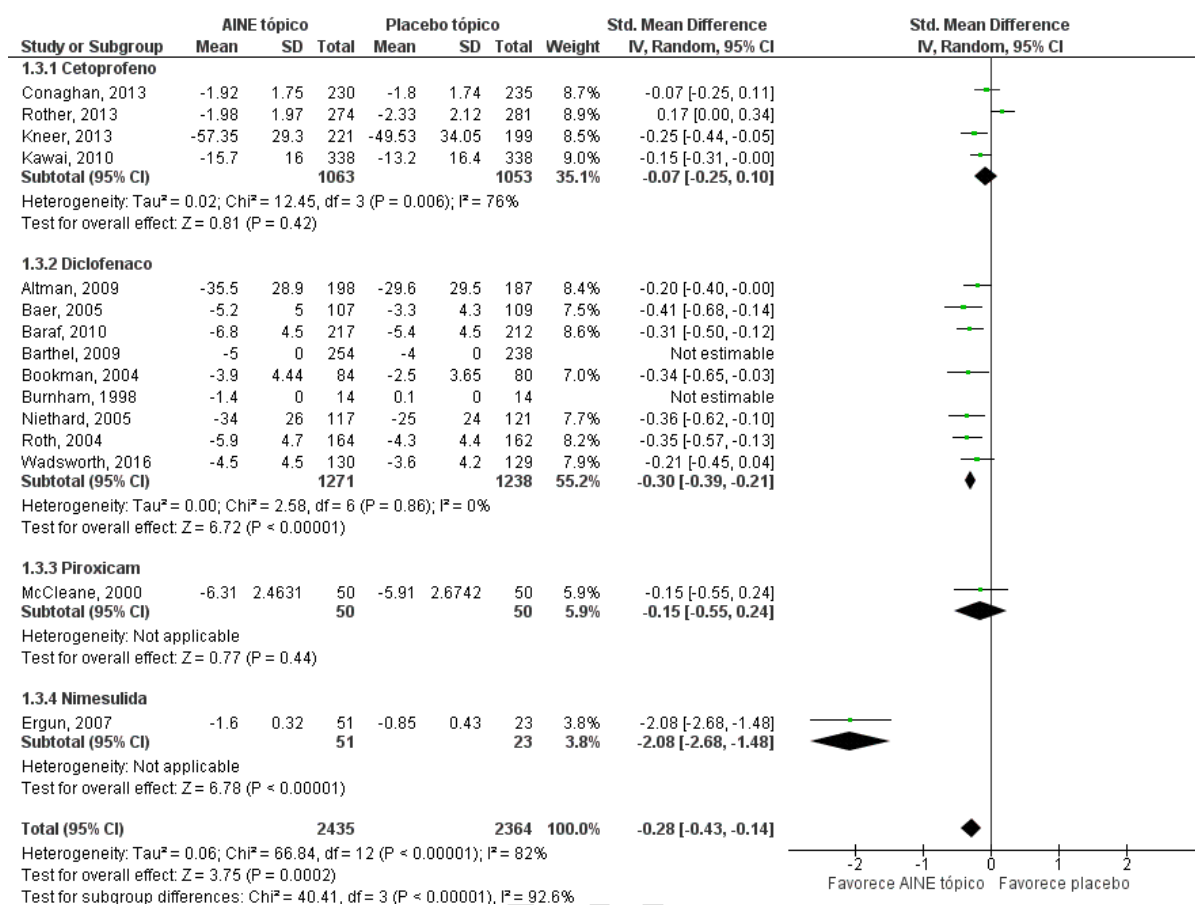


Figura M. Meta-análise de dor considerando a escala WOMAC e a EVA, com subgrupos por princípio ativo.

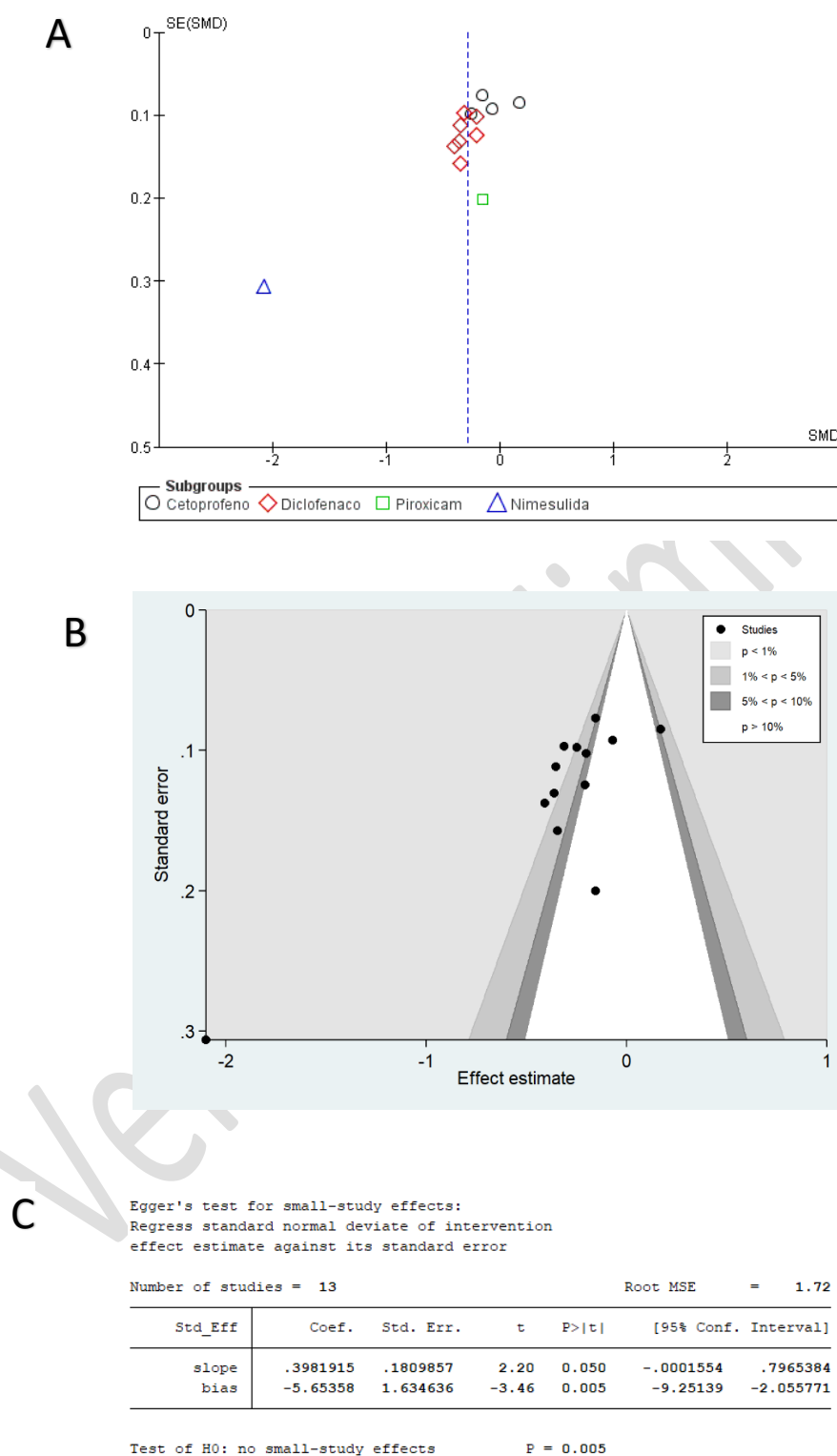


Figura N. Gráfico de funil para o desfecho dor mensurado pelas escalas WOMAC e EVA. A) gráfico de funil gerado por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno gerado por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

Proporção de respondedores

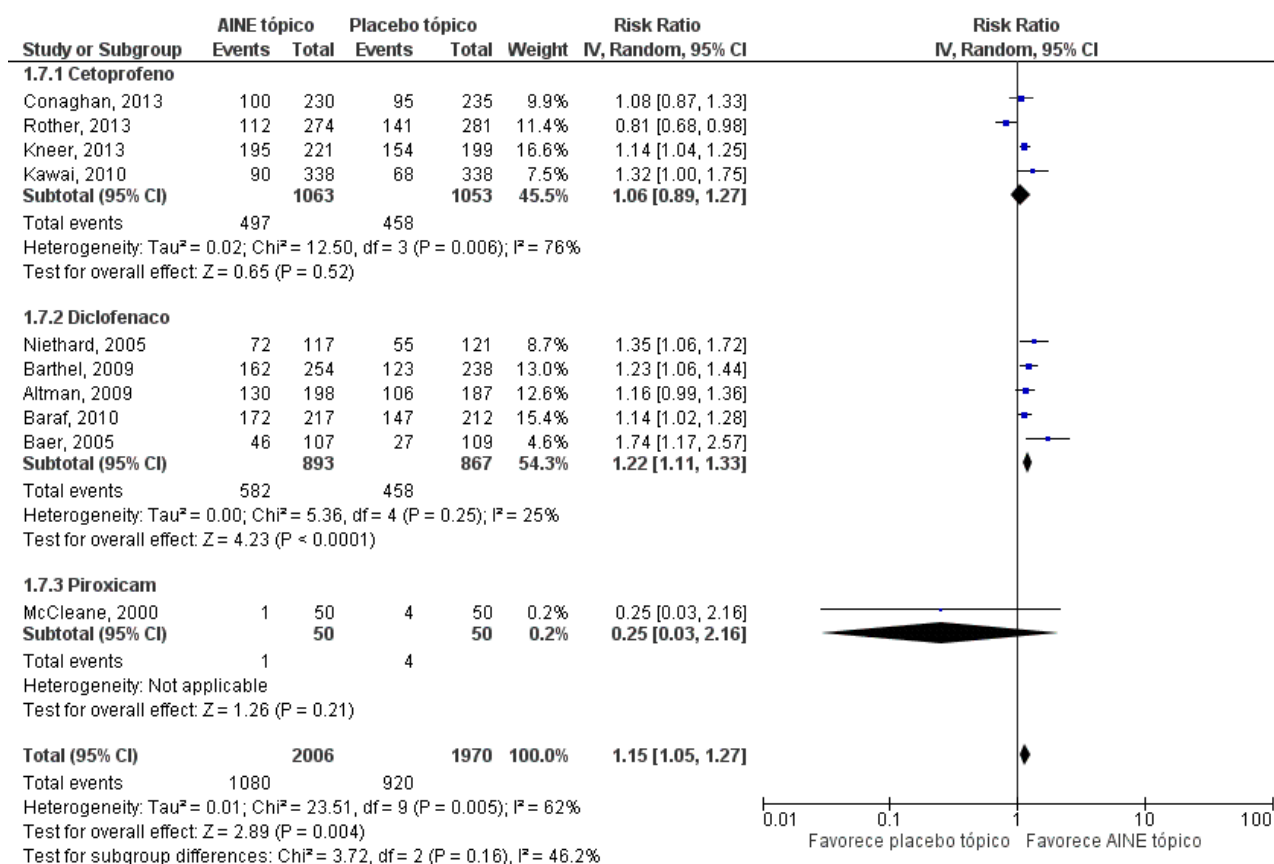
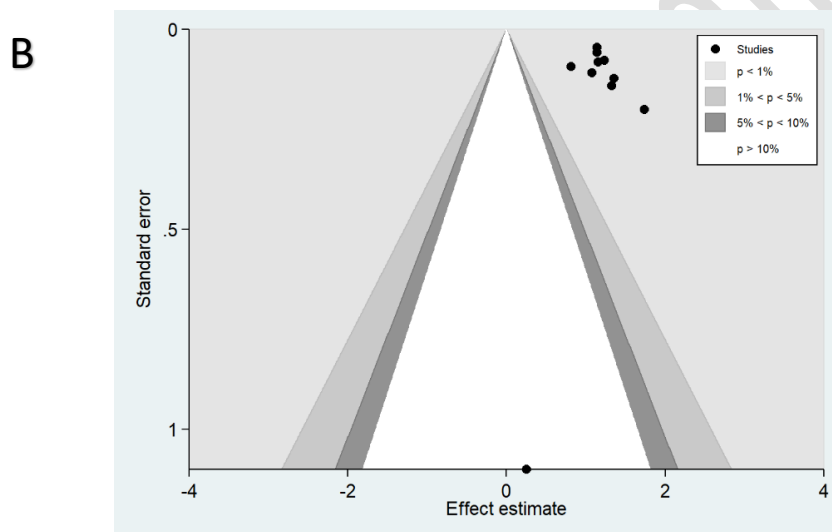
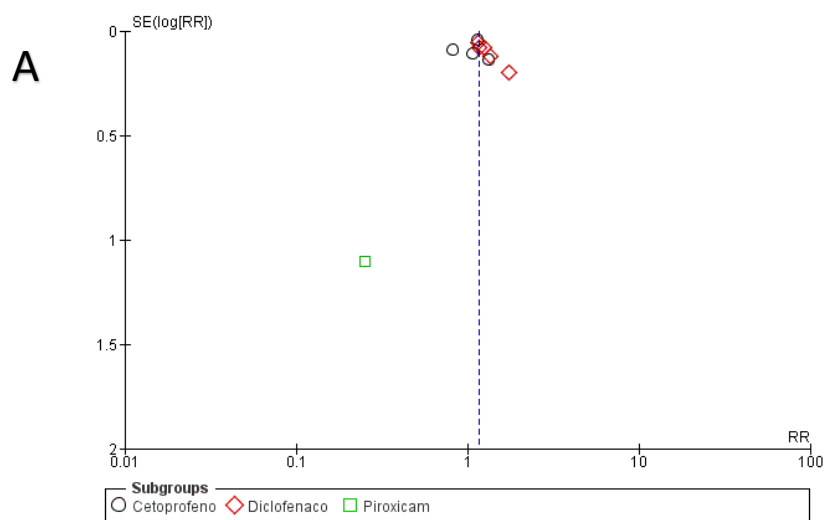


Figura O. Meta-análise de dados dicotômicos calculados a partir das proporções de respondedores fornecidas, com subgrupos por medicamento.



C

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 10 Root MSE = 1.829

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
slope	1.098899	.100829	10.90	0.000	.8663872 1.331411
bias	.6938841	1.208339	0.57	0.582	-2.092551 3.480319

Test of H0: no small-study effects P = 0.582

Figura P. Gráfico de funil para o desfecho respondedores. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger pelo STATA.

Incidência geral de eventos adversos

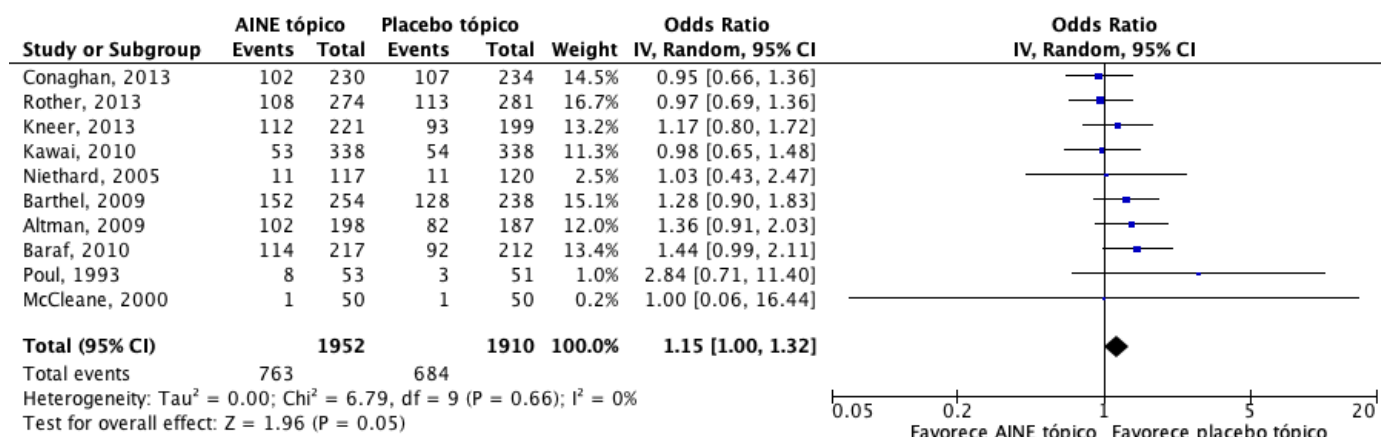


Figura Q. Meta-análise da incidência de eventos adversos.

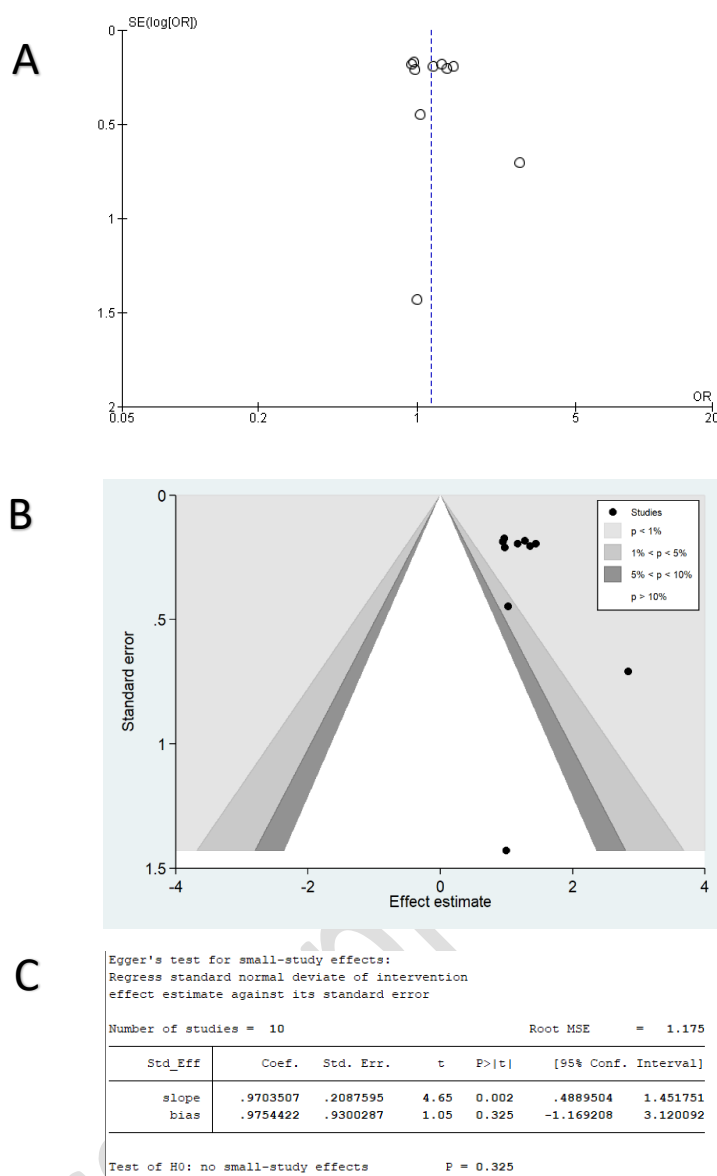


Figura R. Gráfico de funil do desfecho incidência de EA. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

Eventos adversos gastrointestinais

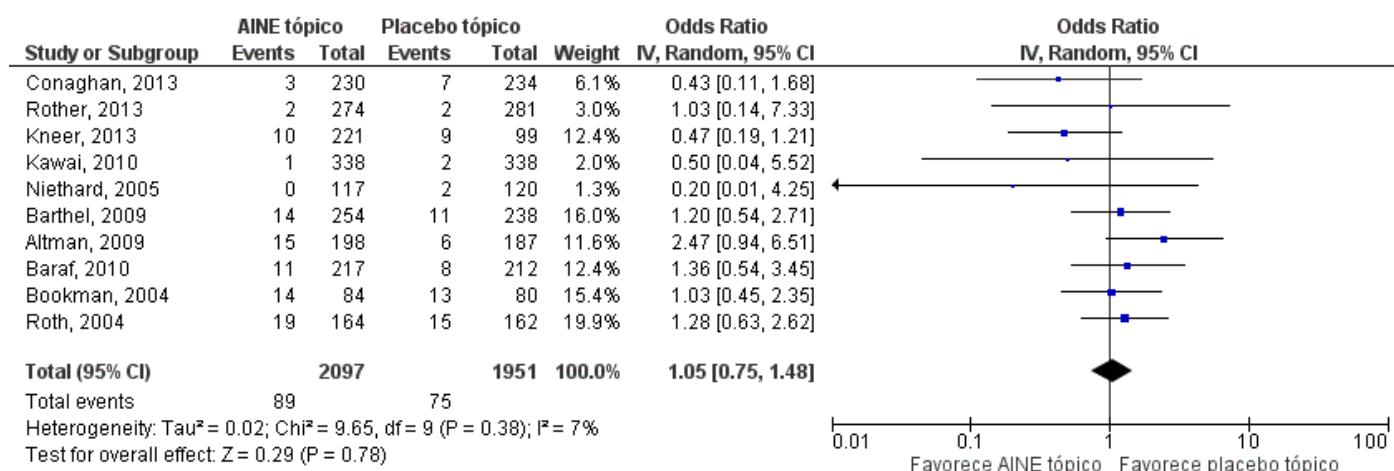
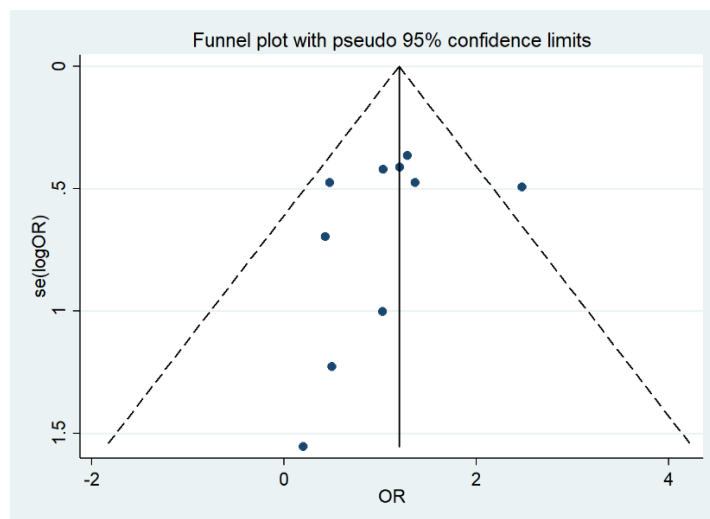
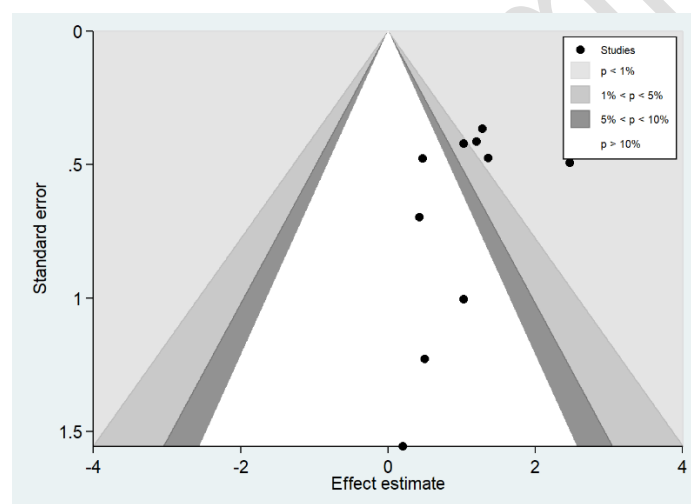


Figura R. Meta-análise da incidência de eventos adversos associadas ao trato gastrointestinal.

A



B



C

Egger's test for small-study effects:
Regress standard normal deviate of intervention
effect estimate against its standard error

Number of studies = 10 Root MSE = 1.134

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	1.611731	.5119512	3.15	0.014	.4311691	2.792292
bias	-.8533615	.9722293	-0.88	0.406	-3.095326	1.388603

Test of H0: no small-study effects P = 0.406

Figura S. Gráfico de funil de EA gastrointestinais. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

Eventos adversos no local de aplicação

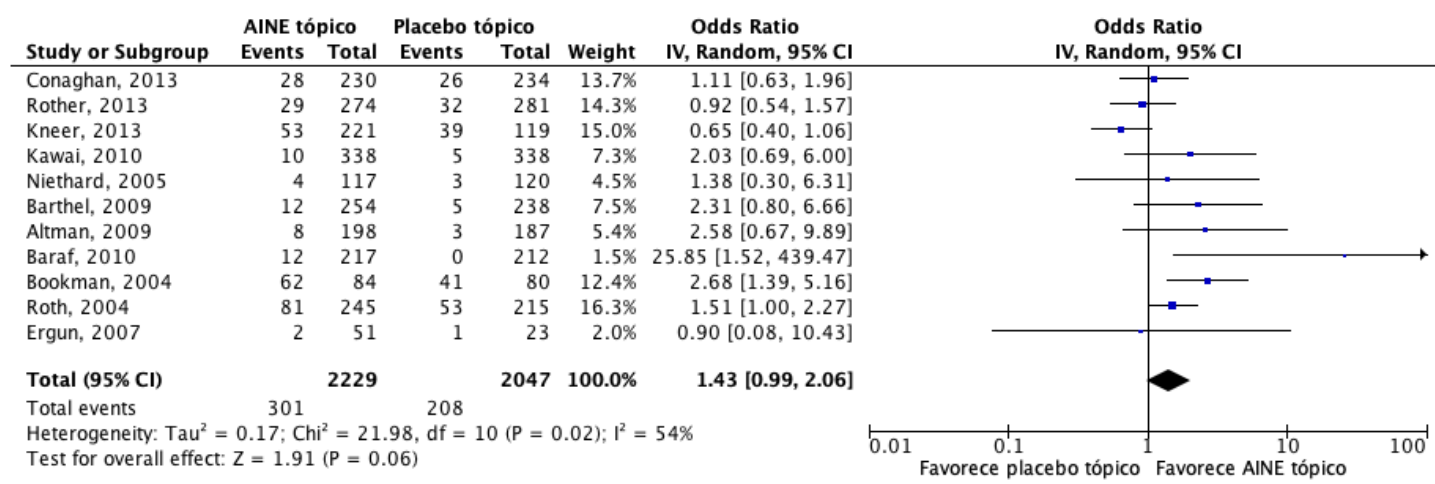


Figura T. Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação 1.

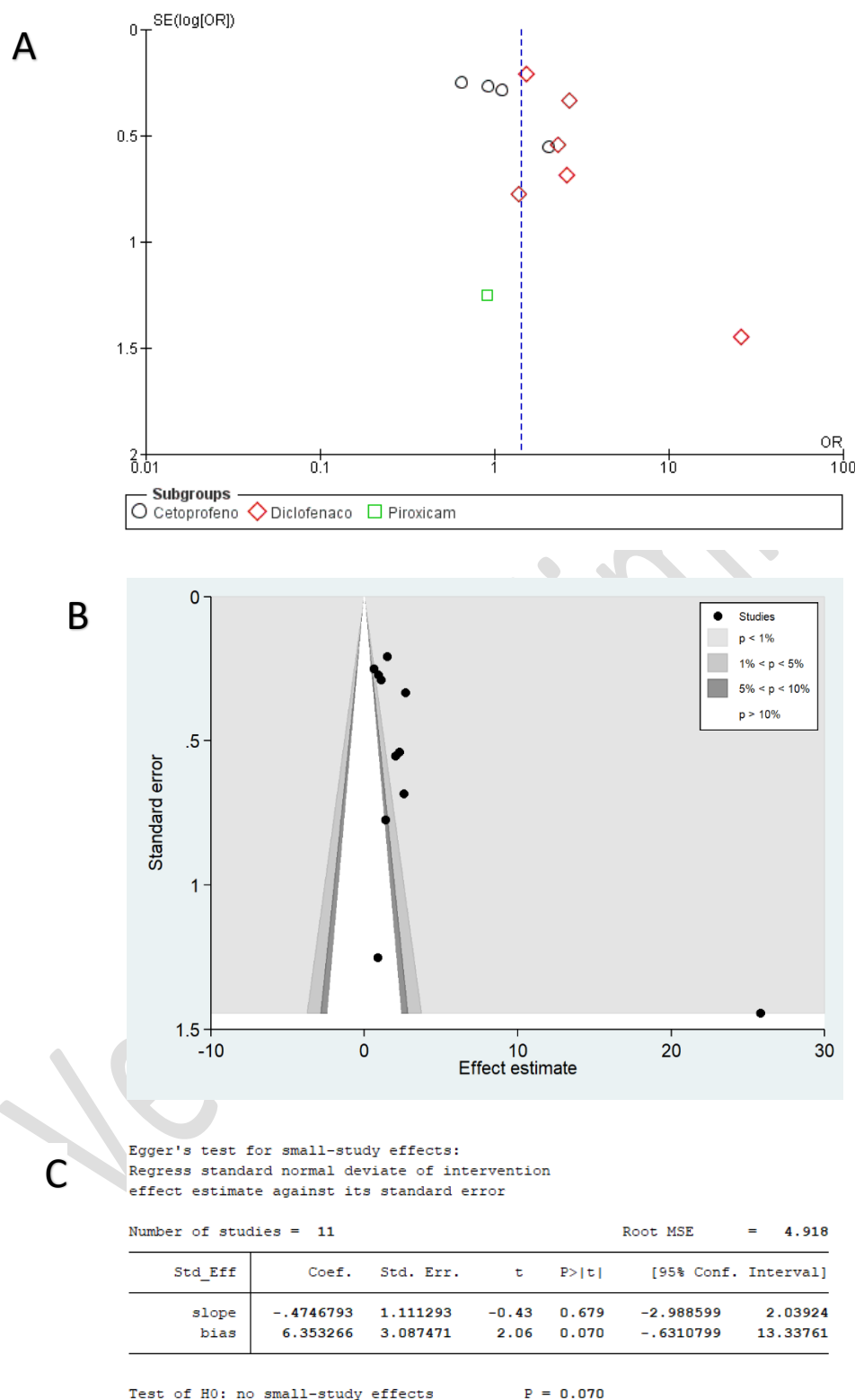


Figura U. Gráfico de funil de EA locais. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

AINE tópico versus mesmo AINE oral

Dor avaliada pela escala WOMAC

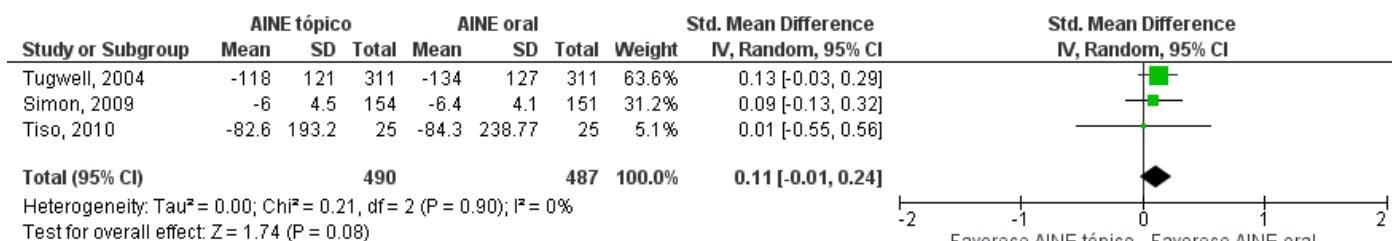


Figura V. Meta-análise comparando AINEs tópicos com AINEs orais.

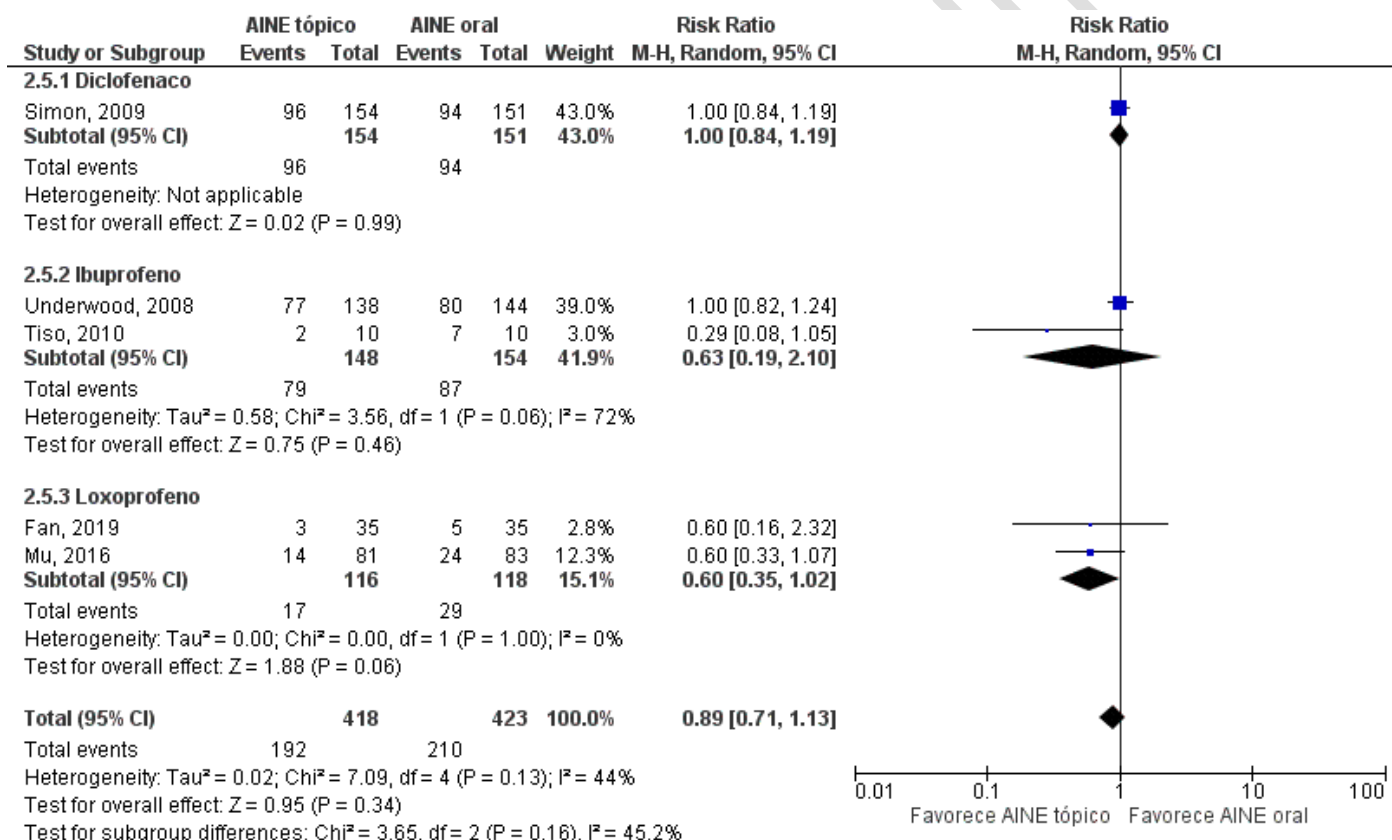


Figura W. Meta-análise da incidência geral de eventos adversos da comparação 2.

Eventos adversos gastrointestinais

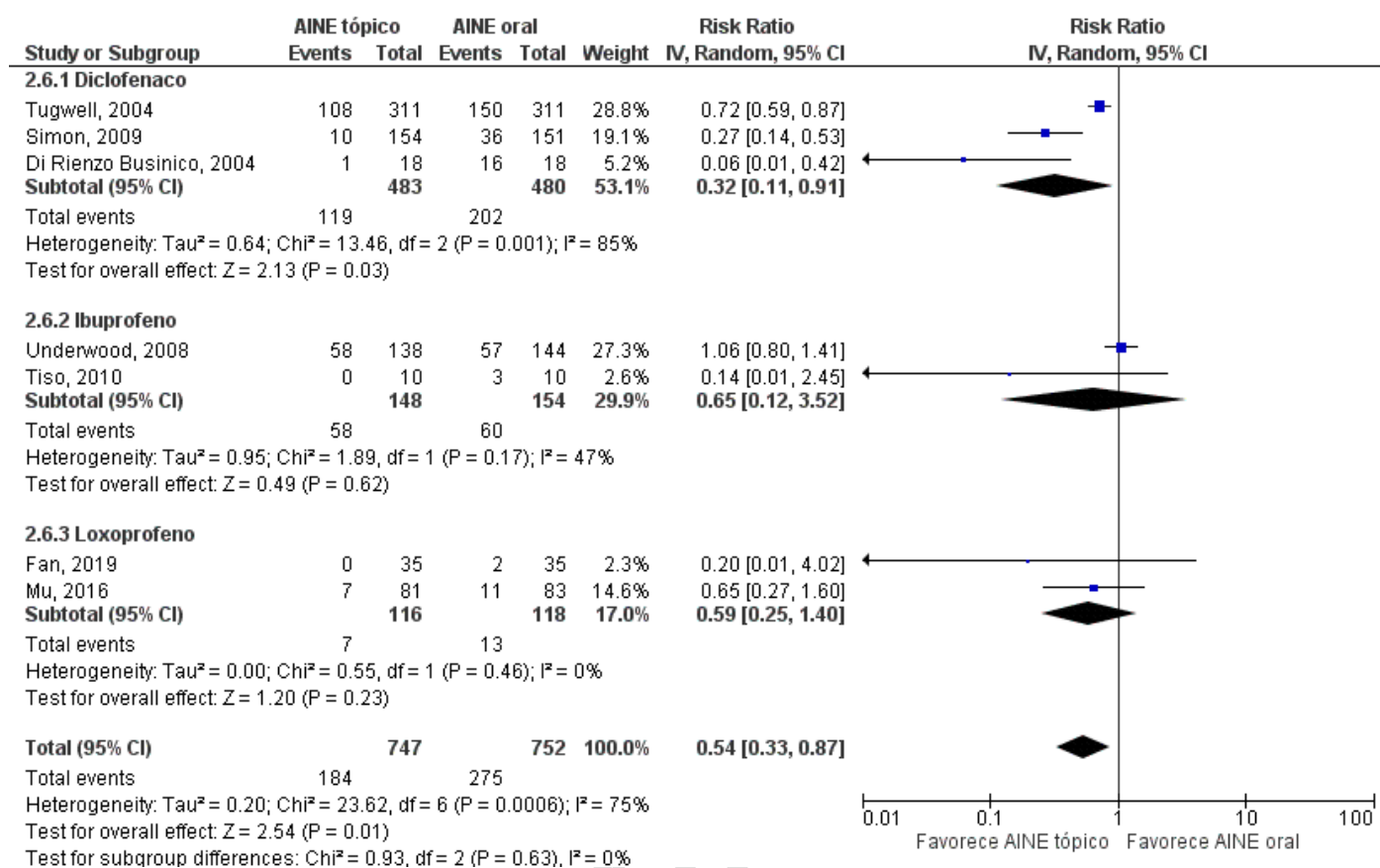


Figura X. Meta-análise de eventos adversos gastrointestinais da comparação 2.

Eventos adversos no local de aplicação

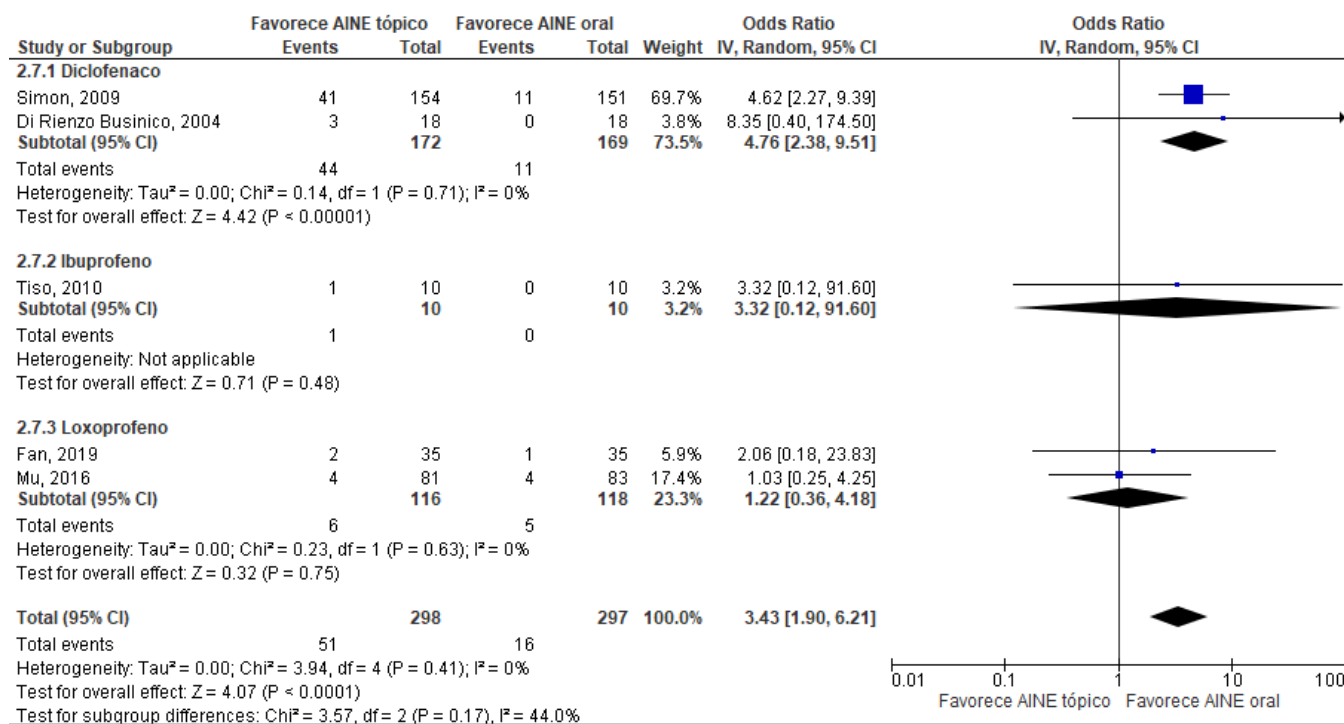


Figura Y. Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos da Comparação 2.

Comparação entre diferentes AINEs tópicos

Dada a heterogeneidade de comparações, não foi possível realizar meta-análises para quaisquer dos desfechos avaliados.

D. Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials* (RoB 2) da Colaboração Cochrane⁴⁴ (Figuras Z a AB).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Conaghan, 2013	-	+	+	-	+	-
Rother, 2013	-	+	+	+	+	-
Kneer, 2013	-	-	+	+	+	-
Kawai, 2010	-	+	+	-	-	-
Niethard, 2005	+	+	+	+	-	-
Barthel, 2009	+	+	+	+	-	-
Altman, 2009b	-	+	+	+	+	-
Baraf, 2010	+	+	+	+	+	+
Burnham, 1998	-	-	+	X	-	X
Bussin, 2017	+	-	+	+	+	-
Wadsworth, 2016	-	-	+	+	+	-
Bookman, 2004	+	+	+	+	-	-
Roth, 2004	+	+	+	+	-	-
Baer, 2005	+	+	+	+	+	+
Poul, 1993	X	-	X	X	-	X
McCleane, 2000	-	X	X	X	-	X
Ergun, 2007	-	X	+	-	-	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

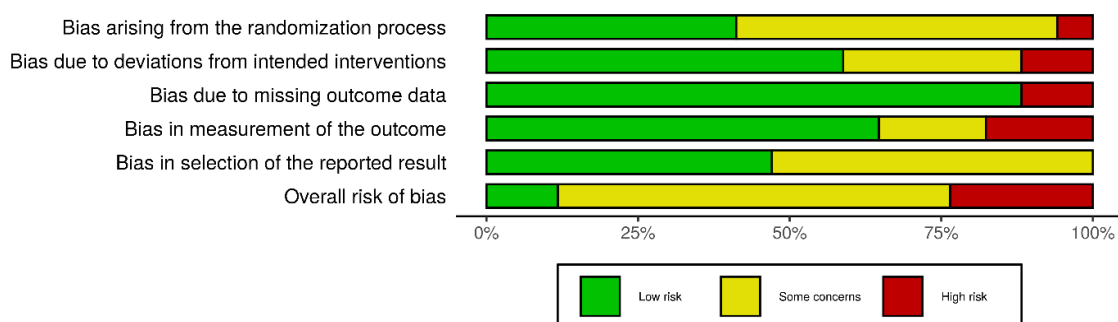


Figura Z. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 1.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Tugwell, 2004	+	+	+	+	-	-
	Simon, 2009	-	+	+	-	-	-
	Di Rienzo Businco, 2004	-	X	X	X	-	X
	Gor, 2016	X	X	+	X	-	X
	Underwood, 2008	-	-	X	X	X	X
	Tiso, 2010	+	+	+	X	-	X
	Fan, 2019	X	+	+	+	+	X
	Mu, 2016	+	-	X	X	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

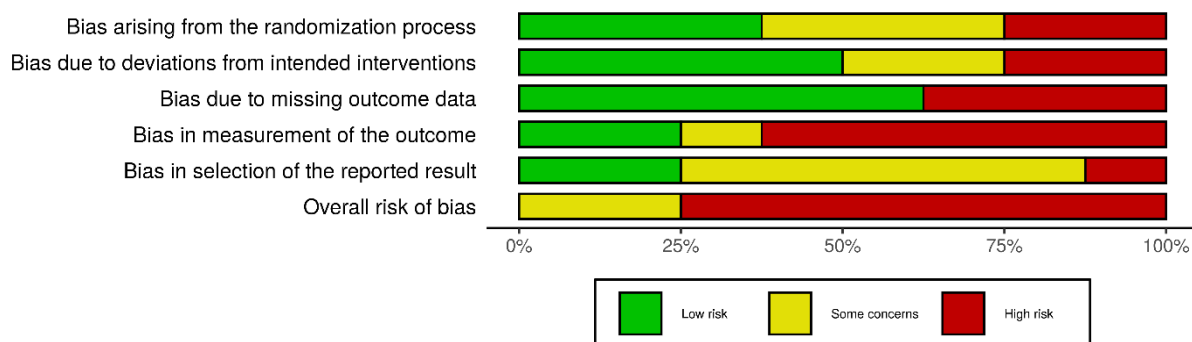


Figura AA. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 2.

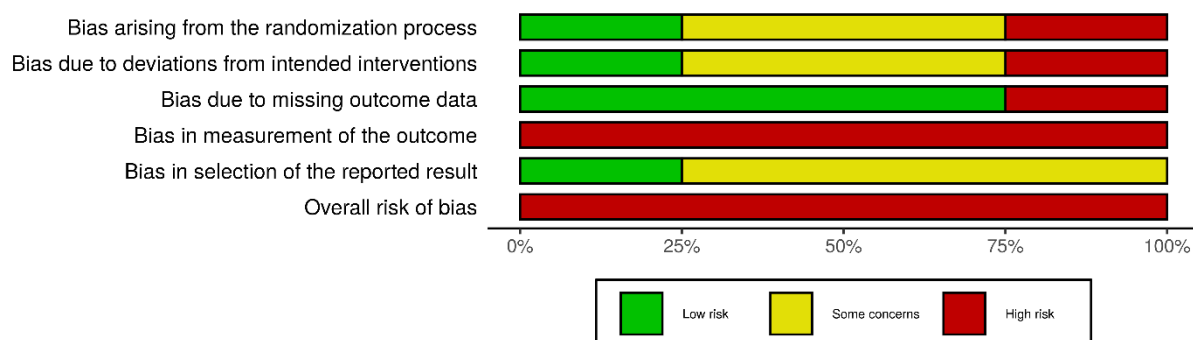
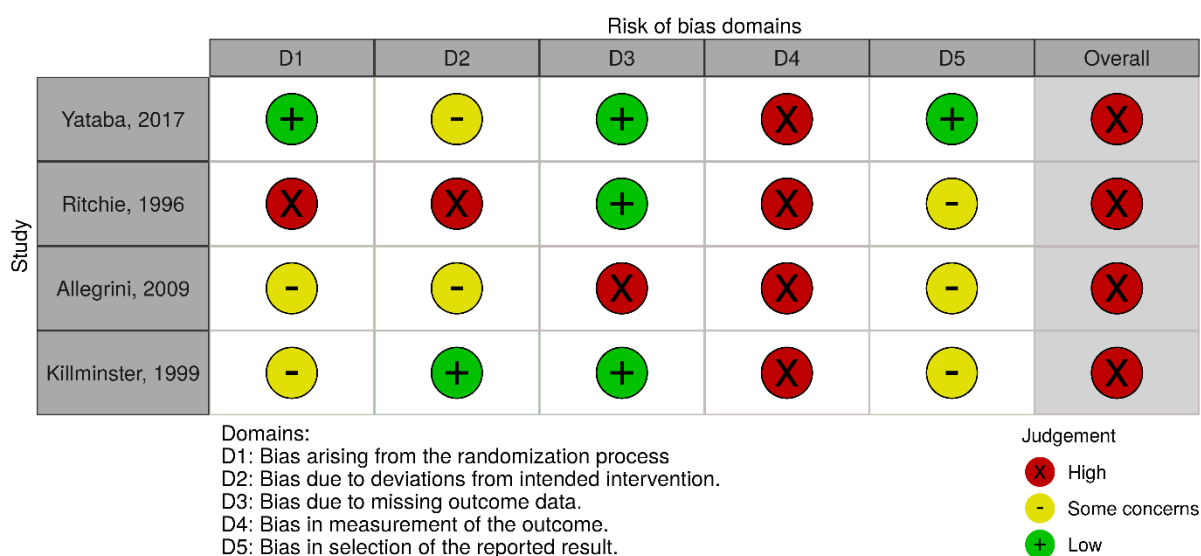


Figura AB. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 3.

E. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise indireta) foi avaliada por meio do método GRADE⁷ e apresentou qualidade global que variou de muito baixa a baixa (Quadros I a K).

AINE tópico versus placebo tópico

Quadro I. Sumário das evidências da Comparação 1 dos AINEs tópicos para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
11	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	1849	1789	-	SMD 0.07 mais alto (0.17 menor para 0.31 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Dor pela escala WOMAC												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	934	922	-	SMD 0.21 mais alto (0.12 mais alto para 0.3 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Dor pela escala visual analógica												
15	ensaios clínicos randomizados	grave ^f	grave ^g	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	2449	2378	-	SMD 0.08 mais alto (0.1 menor)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Dor - WOMAC e EVA												

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										para 0.27 mais alto)		

Respondedores

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^d	1080/2006 (53,8%)	920/1970 (46,7%)	RR 1.15 (1.05 para 1.27)	70 mais por 1.000 (de 23 mais para 126 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E

Incidência de eventos adversos

8	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	754/1849 (40,8%)	680/1809 (37,6%)	OR 1.14 (0.99 para 1.31)	31 mais por 1.000 (de 2 menos para 65 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E

Eventos adversos gastrointestinais

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	89/2097 (4,2%)	75/1951 (3,8%)	OR 1.05 (0.75 para 1.48)	2 mais por 1.000 (de 9 menos para 17 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
11	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	301/22 29 (13,5%)	208/2047 (10,2%)	OR 1.43 (0.99 para 2.06)	38 mais por 1.000 (de 1 menos para 87 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANT E

Legenda: **CI**: Confidence interval; **SMD**: Standardised mean difference; **RR**: Risk ratio; **OR**: Odds ratio

Explicações:

- Inclusão de estudos com risco de viés incerto ou grave. A retirada do estudo de Ergun da estimativa da meta-análise é suficiente para alterar a posição do diamante em relação à linha de nulidade.
- Observando a meta-análise, os intervalos de confiança se sobrepõem parcialmente, e as direções de efeito são conflitantes.
- Considerando que a pergunta original dos especialistas se referia ao diclofenaco dietilamônio, e somente o estudo de Niethard, 2005 avaliou esta apresentação, pode-se considerar que os outros estudos fornecem evidência indireta.
- Assimetria de gráfico de funil.
- Inclusão de estudos com risco de viés incerto ou grave.
- Inclusão de estudos com alto risco de viés.
- Heterogeneidade alta, com diferentes direções de efeito.
- Possibilidade de redução de RR além de 25% reduz a força da recomendação em um nível.

AINE tópico versus AINE oral

Quadro J. Tabela *summary of findings* da Comparação 2 dos AINEs tópicos para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	AINE oral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	490	487	-	SMD 0.11 mais alto (0.01 menor para 0.24 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^c	grave ^d	grave ^e	nenhum	192/418 (45,9%)	210/423 (49,6%)	RR 0.89 (0.71 para 1.13)	55 menos por 1.000 (de 144 menos para 65 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinais												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^f	grave ^d	não grave	nenhum	184/747 (24,6%)	275/752 (36,6%)	RR 0.54 (0.64 para 0.87)	168 menos por 1.000 (de 245 menos para 48 menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	AINE tópico	AINE oral	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eventos adversos locais

5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^d	grave ^e	nenhum	51/298 (17,1%)	16/297 (5,4%)	OR 3.43 (1.90 para 6.21)	110 mais por 1.000 (de 44 mais para 207 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE

Legenda: **CI:** Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

Explicações:

a. Inclusão de estudos com risco de viés incerto e alto.

b. Ambos os estudos de Tugwell, 2004 e Simon, 2009 investigaram solução tópica de diclofenaco, e não gel de diclofenaco, como os especialistas sugeriram.

c. Houve heterogeneidade moderada de $I^2=44\%$.

d. Os estudos investigaram outros medicamentos tópicos, que não o diclofenaco de dietilamônio gel.

e. Possibilidade de redução de RR além de 25% reduz a força da recomendação em um nível.

f. Houve heterogeneidade alta de $I^2=75\%$.

Diferentes AINEs tópicos

Quadro K. Tabela *summary of findings* da Comparação 3 dos AINEs tópicos para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite.

S-flurbiprofeno adesivo (SFPP) versus flurbiprofeno (FP) convencional adesivo

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	A média de mínimos quadrados da variação de VAS foi 40,9 (IC 95%: 39,3 - 42,6) mm no grupo SFPP e 30,6 (IC 95%: 28,9 - 32,2) mm no grupo de patch FP, p <0,001	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: **CI**: Intervalo de confiança

Explicações:

a. Estudo com alto risco de viés.

b. A intervenção de interesse para esta PICO é o diclofenaco dietilamônio gel.

Flurbiprofeno adesivo versus Piroxicam gel

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor pela EVA (seguimento: 14 dias)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c	nenhum	A mudança na severidade da dor em geral, a média de melhora para aqueles que escolheram flurbiprofeno (ao final do <i>crossover</i>) foi de 2,4, versus 1,7 daqueles que escolheram o piroxicam.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT

Explicações

a. Alto risco de viés.

b. Estudo não é sobre diclofenaco dietilamônio.

c. Estudo não mostrou dados de desvio padrão ou intervalo de confiança.

Adesivo de piroxicam versus Creme de piroxicam

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Adesivo de piroxicam: 38,3 (DP 26,6) mm na visita final Creme de piroxicam: 42,2 (DP 21,7) mm na visita final	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

a. Estudo com alto risco de viés.

b. Estudo não é sobre diclofenaco dietilamônio.

Diclofenaco spray versus Diclofenaco gel

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Dor por escala Likert de 0 a 4 (seguimento: 4 semanas)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Não foi relatada medida sumária de eficácia.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

a. Alto risco de viés

b. Tamanho amostral pequeno.

Versão preliminar

Questão 3. Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia^{45, 46}

Pergunta de pesquisa: O uso de duloxetina é mais eficaz, seguro e custo-efetivo que os antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina) para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): indivíduos dor crônica neuropática (diabética e por lesão) e fibromialgia.

Intervenção (I): duloxetina.

Comparadores (C): antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina).

Desfechos (O): Primários: redução da dor por escalas validadas, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos; Secundários: frequência de eventos adversos

A) Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia e a segurança da duloxetina para o tratamento de pacientes com dor crônica (**Quadro L**).

Quadro L. Estratégias de busca utilizadas no Medline (via Pubmed) e Embase para a realização da revisão sistemática, realizadas no dia 20/04/2020.

Base	Estratégia	Número de resultados
Medline via Pubmed	(((((("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic pain OR "Nociceptive Pain"[Mesh] OR Nociceptive pain OR "Neuralgia"[Mesh] OR Neuralgia OR Neuropathic Pain OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR Fibromyalgia))) OR (((("Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis)) OR ("Low back pain" [Mesh] OR "Chronic low back pain")))) AND (((("Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR Duloxetine Hydrochloride OR duloxetine))))	818

Base	Estratégia	Número de resultados
Embase	('duloxetine'/exp OR 'duloxetine') AND [embase]/lim AND ('nociceptive pain'/exp OR 'nociceptive pain' OR 'neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain syndrome'/exp OR 'chronic pain syndrome' OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibromyalgia') AND [embase]/lim AND ('fluoxetine'/exp OR 'fluoxetine' OR 'amitriptyline'/exp OR 'amitriptyline' OR 'nortriptyline'/exp OR 'nortriptyline' OR 'clomipramine'/exp OR 'clomipramine') AND [embase]/lim	1.461

B) Seleção das evidências

Foram recuperadas 2.279 referências (818, no Medline via PubMed e 1.461, no Embase). Dessas, 290 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 1.989 referências foi triado por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 40 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 21 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. Assim, dezenove estudos foram incluídos, sendo seis revisões sistemáticas e dois ECR (**Figura AC**).

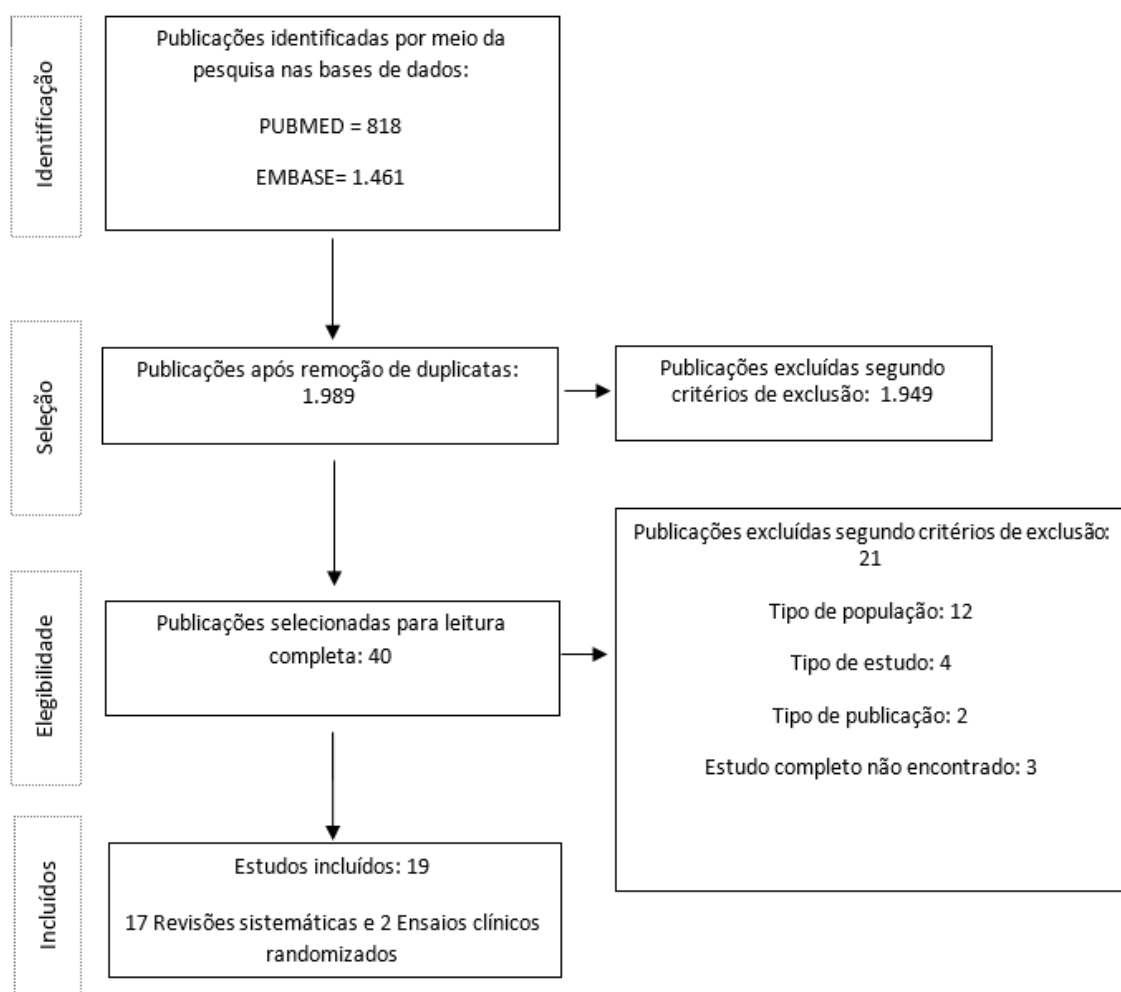


Figura AC. Fluxograma de seleção dos estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

As características dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro M**.

Quadro M. Relação dos ECR incluídos nas revisões sistemáticas e na presente seleção por tipo de participantes e intervenções comparadas.

Condição clínica	Autor e ano dos ECR	Comparações
Dor neuropática diabética	Boyle et al., 2012 ⁴⁷	Duloxetina vs. amitriptilina
	Gao et al., 2010 ⁴⁸	Duloxetina vs. placebo
	Gao et al., 2015 ⁴⁹	Duloxetina vs. placebo
	Kaur et al., 2011 ⁵⁰	Duloxetina vs. amitriptilina

Condição clínica	Autor e ano dos ECR	Comparações
	Raskin et al., 2005 ⁵¹	Duloxetina vs. placebo
	Zakerkish et al., 2017 ⁵²	Duloxetina vs. placebo
	Wernicke et al., 2006 ⁵³	Duloxetina vs. placebo
	Yasuda et al., 2011 ⁵⁴	Duloxetina vs. placebo
Fibromialgia	Arnold et al, 2002 ⁵⁵	Fluoxetina vs. placebo
	Arnold et al, 2004 ⁵⁶	Duloxetina vs. placebo
	Arnold et al, 2005 ⁵⁷	Duloxetina vs. placebo
	Carette et al., 1986 ⁵⁸	Amitriptilina vs. placebo
	Carette et al., 1994 ⁵⁹	Amitriptilina vs. placebo
	Carette et al., 1995 ⁶⁰	Amitriptilina vs. placebo
	Chappell et al., 2008 ⁶¹	Duloxetina vs. placebo
	Goldenberg et al., 1986 ⁶²	Fluoxetina vs. placebo
	Goldenberg et al., 1996 ⁶³	Amitriptilina vs. placebo
	Hannonen et al., 1998 ⁶⁴	Amitriptilina vs. placebo
	Heymann et al., 2001 ⁶⁵	Nortriptilina e amitriptilina vs. placebo
	Kempnaers et al., 1994 ⁶⁶	Amitriptilina vs. placebo
	Russell et al., 2008 ⁶⁷	Duloxetina vs. placebo
	Scudds et al., 1989 ⁶⁸	Amitriptilina vs. placebo
	Wolfe et al., 1994 ⁶⁹	Fluoxetina vs. placebo
Dor neuropática por lesão	Cardenas et al., 2001 ⁷⁰	Amitriptilina vs. placebo
	Vranken et al., 2011 ⁷¹	Duloxetina vs. placebo

Com o intuito de avaliar as comparações de interesse, foram conduzidas meta-análises em rede frequentistas. Os resultados estão descritos, por tipo de dor crônica, comparação e desfecho nas **Figuras AD a AS** e nos **Quadros N a Q**.

Dor neuropática diabética

Redução da dor pela escala numérica (NRS)

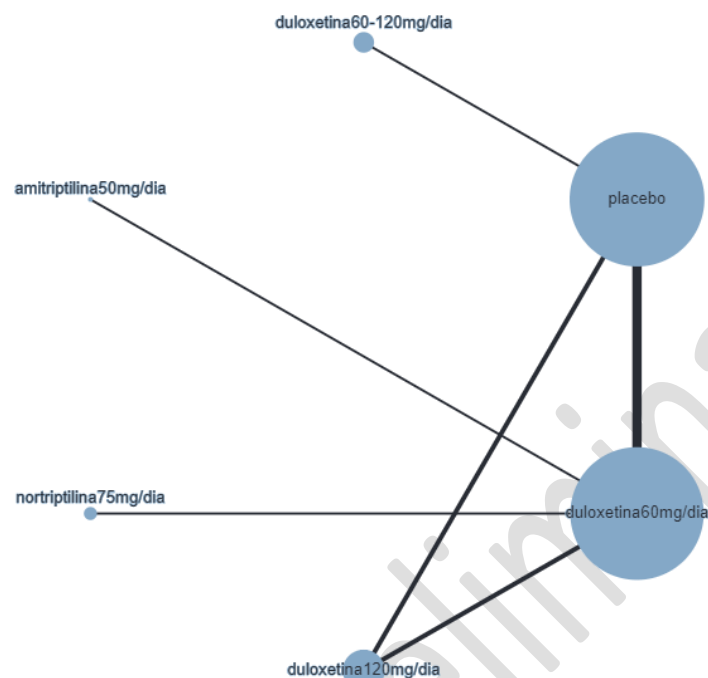


Figura AD. Plot da meta-análise em rede do desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com dor neuropática diabética.

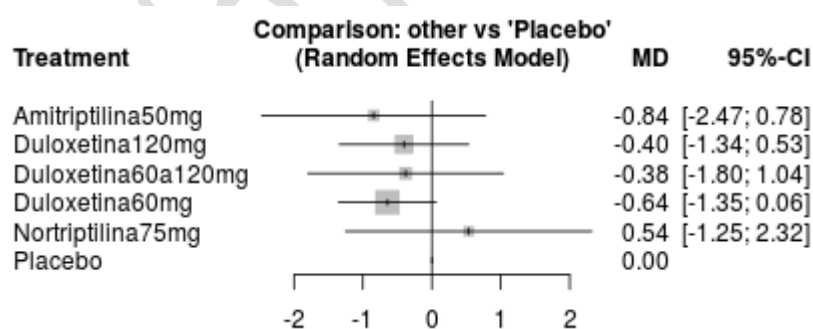


Figura AE. Forest plot das comparações diretas das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com dor neuropática diabética no modelo frequentista.

Legenda: Comparison, comparação; MD: Mean Difference, Diferença média; Other: outros; Random Effects Model, Modelo de efeitos randômicos; Treatment: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Amitriptilina50mg	-0,20 [-1,66; 1,26]	-	-	-	-
-0,20 [-1,66; 1,26]	Duloxetina60mg	-0,21 [-1,21; 0,80]	-	-0,64 [-1,35; 0,06]	-1,18 [-2,82; 0,46]
-0,44 [-2,18; 1,30]	-0,24 [-1,18; 0,70]	Duloxetina120mg	-	-0,37 [-1,37; 0,63]	-
-0,46 [-2,62; 1,69]	-0,26 [-1,85; 1,32]	-0,02 [-1,72; 1,68]	Duloxetina60a120mg	-0,38 [-1,80; 1,04]	-
-0,84 [-2,47; 0,78]	-0,64 [-1,35; 0,06]	-0,40 [-1,34; 0,53]	-0,38 [-1,80; 1,04]	Placebo	-
-1,38 [-3,58; 0,82]	-1,18 [-2,82; 0,46]	-0,94 [-2,83; 0,95]	-0,92 [-3,20; 1,37]	-0,54 [-2,32; 1,25]	Nortriptilina75mg

Figura AF. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

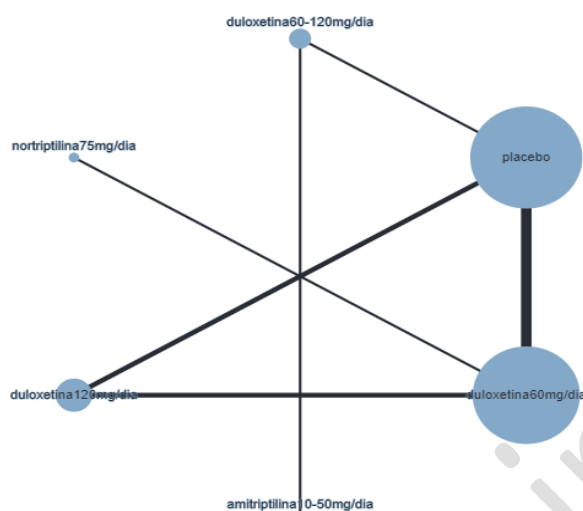
Quadro N. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	-0.44	NA	-0.44	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.46	NA	-0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	1	-0.20	-0.20	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-1.38	NA	-1.38	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	0	-0.84	NA	-0.84	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.02	NA	-0.02	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	0.24	0.21	0.49	-0.28	-0.31	0.26	0.85
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.94	NA	-0.94	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	-0.40	-0.37	-0.65	0.28	-0.26	0.31	0.85
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	0.26	NA	0.26	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.92	NA	-0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	-0.38	-0.38	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	-1.18	-1.18	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	-0.64	-0.64	NA	NA	NA	NA	NA
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	0.54	NA	0.54	NA	NA	NA	NA

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Figura AG. Plot da meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por



eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com dor neuropática diabética.

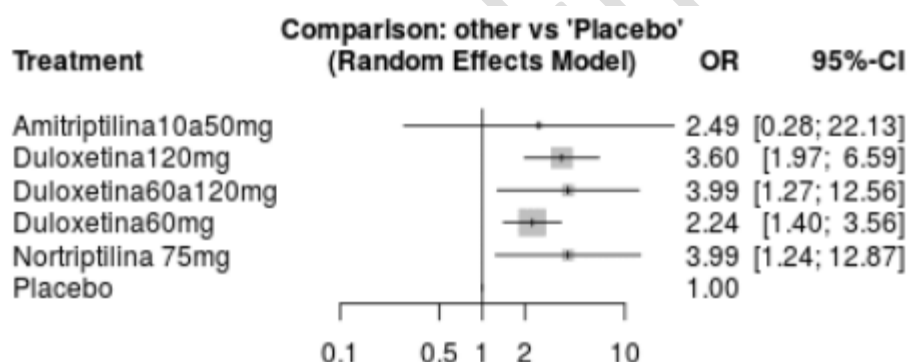


Figura AH. Forest plot das comparações diretas para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com dor neuropática diabética no modelo frequentista.

Legenda: *Comparison*, comparação; MD: *Mean Difference*, Diferença média; *Other*: outros; *Random Effects Model*, Modelo de efeitos randômicos; *Treatment*: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Placebo	0,45 [0,28; 0,72]	-	0,30 [0,15; 0,62]	-	0,25 [0,08; 0,79]
0,45 [0,28; 0,71]	Duloxetina60mg	-	0,61 [0,34; 1,10]	0,56 [0,19; 1,64]	-
0,40 [0,05; 3,57]	0,90 [0,10; 8,38]	Amitriptilina10a50mg	-	-	0,62 [0,10; 4,00]
0,28 [0,15; 0,51]	0,62 [0,36; 1,07]	0,69 [0,07; 6,66]	Duloxetina120mg	-	-
0,25 [0,08; 0,81]	0,56 [0,19; 1,64]	0,62 [0,05; 7,44]	0,90 [0,27; 3,02]	Nortriptilina 75mg	-
0,25 [0,08; 0,79]	0,56 [0,16; 1,93]	0,62 [0,10; 4,00]	0,90 [0,25; 3,29]	1,00 [0,19; 5,14]	Duloxetina60a120mg

Figura AI. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Quadro O. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de descontinuação por evento adverso no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	-0.37	NA	-0.37	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	1	-0.47	-0.47	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	0.11	NA	0.11	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.47	NA	-0.47	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus placebo	0	0.91	NA	0.91	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.10	NA	-0.10	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	0.48	0.49	0.37	0.12	-1.49	1.73	0.88
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.10	NA	-0.10	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	1.28	1.20	1.47	-0.27	-1.59	1.05	0.69
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	0.58	NA	0.58	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	0.00	NA	0.00	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	1.38	1.38	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	-0.58	-0.58	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	0.81	0.80	NA	NA	NA	NA	NA
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	1.38	NA	1.38	NA	NA	NA	NA

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Fibromialgia

Redução da dor pela escala NRS

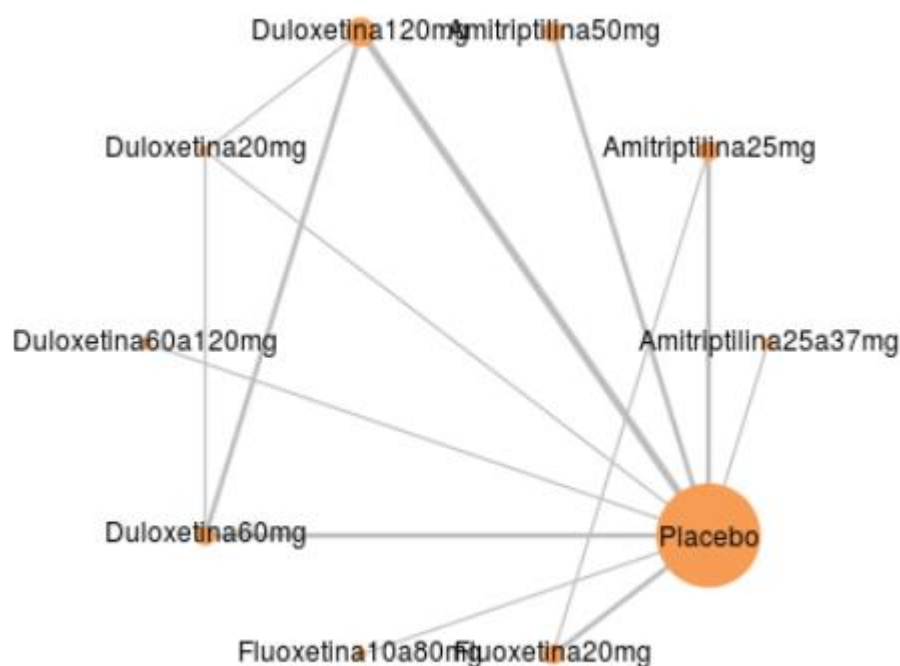


Figura AL. Plot da meta-análise em rede do desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

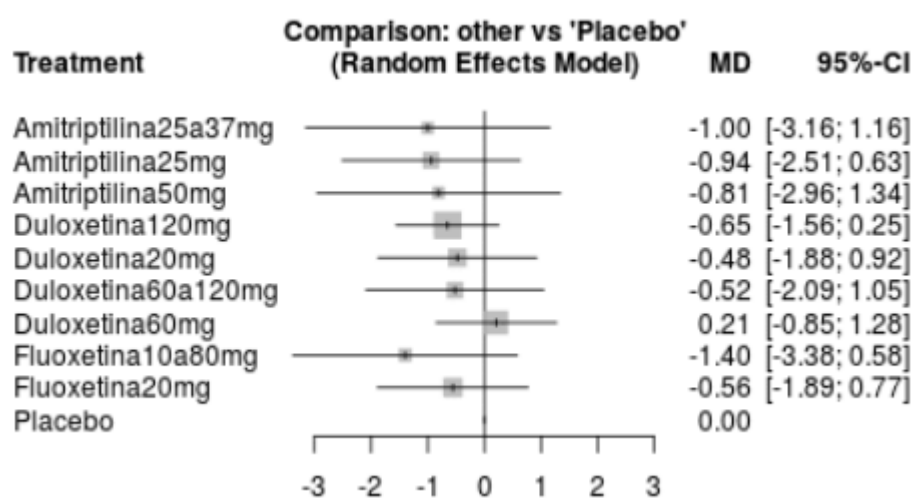


Figura AM. Forest plot das comparações diretas das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Legenda: *Comparison*, comparação; MD: *Mean Difference*, Diferença média; *Other*: outros; *Random Effects Model*, Modelo de efeitos randômicos; *Treatment*: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Fluoxetina10a80 mg	-	-	-	-	-	-	-	-1,40 [-3,38; 0,58]	-
-0,46 [-2,99; 2,07]	Amitriptilina25mg	-	-	-	0,47 [-1,68; 2,62]	-	-	-1,20 [-2,84; 0,44]	-
-0,40 [-3,33; 2,53]	0,06 [-2,61; 2,73]	Amitriptilina25a37mg	-	-	-	-	-	-1,00 [-3,16; 1,16]	-
-0,59 [-3,52; 2,33]	-0,13 [-2,80; 2,53]	-0,19 [-3,24; 2,85]	Amitriptilina50mg	-	-	-	-	-0,81 [-2,96; 1,34]	-
-0,75 [-2,93; 1,43]	-0,29 [-2,10; 1,53]	-0,35 [-2,69; 1,99]	-0,15 [-2,49; 2,18]	Duloxetina120mg	-	-	-0,04 [-1,61; 1,53]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,76 [-1,88; 0,35]
-0,84 [-3,23; 1,54]	-0,38 [-2,15; 1,38]	-0,44 [-2,98; 2,09]	-0,25 [-2,78; 2,28]	-0,10 [-1,71; 1,51]	Fluoxetina20mg	-	-	-0,41 [-1,77; 0,95]	-
-0,88 [-3,41; 1,65]	-0,42 [-2,64; 1,80]	-0,48 [-3,15; 2,19]	-0,29 [-2,95; 2,37]	-0,13 [-1,95; 1,68]	-0,04 [-2,10; 2,02]	Duloxetina60a120mg	-	-0,52 [-2,09; 1,05]	-
-0,92 [-3,35; 1,50]	-0,46 [-2,57; 1,64]	-0,52 [-3,10; 2,05]	-0,33 [-2,90; 2,23]	-0,18 [-1,58; 1,22]	-0,08 [-2,01; 1,85]	-0,04 [-2,15; 2,06]	Duloxetina20mg	-0,79 [-2,36; 0,78]	-0,24 [-1,81; 1,33]
-1,40 [-3,38; 0,58]	-0,94 [-2,51; 0,63]	-1,00 [-3,16; 1,16]	-0,81 [-2,96; 1,34]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,56 [-1,89; 0,77]	-0,52 [-2,09; 1,05]	-0,48 [-1,88; 0,92]	Placebo	-0,31 [-1,43; 0,80]
-1,61 [-3,86; 0,64]	-1,15 [-3,05; 0,74]	-1,21 [-3,62; 1,19]	-1,02 [-3,42; 1,38]	-0,87 [-1,93; 0,20]	-0,77 [-2,47; 0,93]	-0,73 [-2,63; 1,16]	-0,69 [-2,13; 0,75]	-0,21 [-1,28; 0,85]	Duloxetina60mg

Figura AN. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Quadro P. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	-0.06	NA	-0.06	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-0.19	NA	-0.19	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-0.35	NA	-0.35	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.52	NA	-0.52	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.48	NA	-0.48	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-1.21	NA	-1.21	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.4	NA	0.4	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	-0.44	NA	-0.44	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Placebo	1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-0.13	NA	-0.13	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-0.29	NA	-0.29	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.46	NA	-0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.42	NA	-0.42	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-1.15	NA	-1.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.46	NA	0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetine 20 mg	1	-0.38	0.47	-2.14	2.61	-1.15	6.37	0.17
Amitriptilina 25 mg versus Placebo	2	-0.94	-1.2	1.92	-3.12	-8.84	2.59	0.28
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetine 120 mg	0	-0.15	NA	-0.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetine 20 mg	0	-0.33	NA	-0.33	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-0.29	NA	-0.29	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-1.02	NA	-1.02	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.59	NA	0.59	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	-0.25	NA	-0.25	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Placebo	2	-0.81	-0.81	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 120 mg versus Duloxetine 20 mg	1	-0.18	-0.04	-0.7	0.66	-2.79	4.11	0.71
Duloxetine 120 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-0.13	NA	-0.13	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 120 mg versus Duloxetine 60 mg	2	-0.87	-0.76	-1.99	1.22	-2.63	5.07	0.53
Duloxetine 120 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.75	NA	0.75	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 120 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	-0.1	NA	-0.1	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 120 mg versus Placebo	3	-0.65	-0.65	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 20 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 20 mg versus Duloxetine 60 mg	1	-0.69	-0.24	-2.95	2.71	-1.15	6.57	0.17
Duloxetine 20 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.92	NA	0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 20 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	0.08	NA	0.08	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 20 mg versus Placebo	1	-0.48	-0.79	0.72	-1.51	-4.96	1.94	0.39
Duloxetine 60 a 120 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.88	NA	0.88	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Duloxetina 60 a 120 mg versus Placebo	1	-0.52	-0.52	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	1.61	NA	1.61	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.77	NA	0.77	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Placebo	2	0.21	0.31	-0.91	1.22	-2.63	5.08	0.53
Fluoxetina 10 a 80 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	-0.84	NA	-0.84	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 10 a 80 mg versus Placebo	1	-1.4	-1.4	NA	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 20 mg versus Placebo	2	-0.56	-0.41	-4.05	3.65	-3.06	1.04	0.29

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

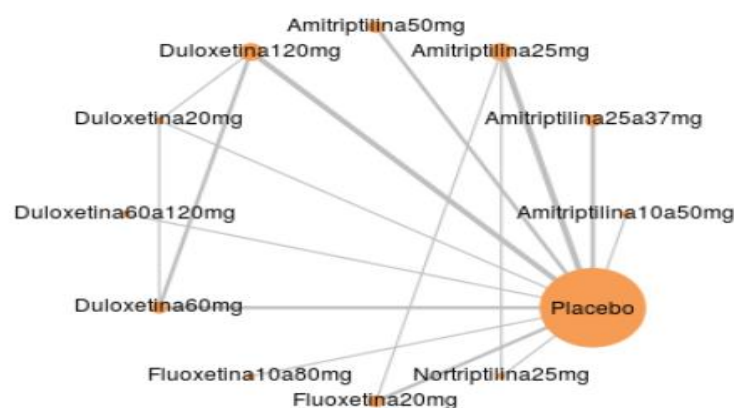


Figura AO. Plot da meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

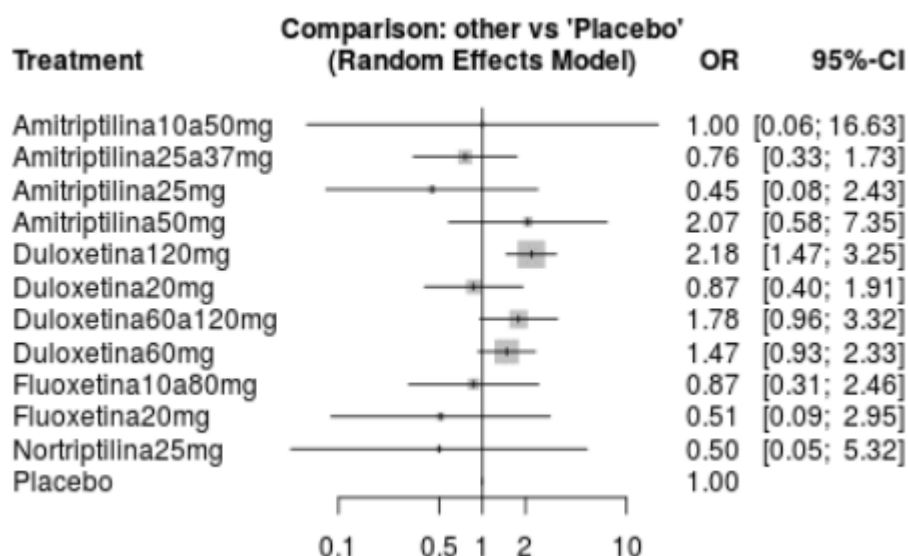


Figura AP. Forest plot das comparações diretas para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Legenda: Comparison, comparação; OR: odds ratio, Razão de chances; Other: outros; Random Effects Model, Modelo de efeitos randômicos; Treatment: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Amitriptilina25mg	-	0,47 [-1,68; 2,62]	-	-	-	-	-1,20 [-2,84; 0,44]	-
-0,02 [-2,68; 2,63]	Amitriptilina25a37mg	-	-	-	-	-	-1,00 [-3,16; 1,16]	-
-0,21 [-1,90; 1,48]	-0,18 [-2,60; 2,24]	Fluoxetina20mg	-	-	-	-	-0,72 [-1,84; 0,40]	-
-0,22 [-2,87; 2,44]	-0,19 [-3,24; 2,85]	-0,01 [-2,43; 2,41]	Amitriptilina50mg	-	-	-	-0,81 [-2,96; 1,34]	-
-0,37 [-2,17; 1,43]	-0,35 [-2,69; 1,99]	-0,17 [-1,59; 1,26]	-0,16 [-2,49; 2,18]	Duloxetina120mg	-	-0,04 [-1,61; 1,53]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,76 [-1,88; 0,35]
-0,50 [-2,71; 1,70]	-0,48 [-3,15; 2,19]	-0,30 [-2,22; 1,62]	-0,29 [-2,95; 2,37]	-0,13 [-1,95; 1,68]	Duloxetina60a120mg	-	-0,52 [-2,09; 1,05]	-
-0,55 [-2,64; 1,54]	-0,52 [-3,09; 2,05]	-0,34 [-2,13; 1,44]	-0,33 [-2,90; 2,23]	-0,18 [-1,58; 1,22]	-0,04 [-2,15; 2,06]	Duloxetina20mg	-0,79 [-2,36; 0,78]	-0,24 [-1,81; 1,33]
-1,02 [-2,58; 0,53]	-1,00 [-3,16; 1,16]	-0,82 [-1,92; 0,29]	-0,81 [-2,96; 1,34]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,52 [-2,09; 1,05]	-0,48 [-1,88; 0,92]	Placebo	-0,31 [-1,42; 0,80]
-1,24 [-3,12; 0,64]	-1,21 [-3,62; 1,19]	-1,03 [-2,56; 0,50]	-1,02 [-3,42; 1,38]	-0,87 [-1,93; 0,20]	-0,73 [-2,63; 1,16]	-0,69 [-2,13; 0,75]	-0,21 [-1,28; 0,85]	Duloxetina60mg

Figura AQ. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Quadro Q. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudo	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 25 a 37 mg	0	0.28	NA	0.28	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	0.81	NA	0.81	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudo	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetine 120 mg	0	-0.78	NA	-0.78	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetine 20 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-0.58	NA	-0.58	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-0.39	NA	-0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	0.67	NA	0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	0.70	NA	0.70	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Placebo	1	-1.64	0.00	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-1.00	NA	-1.00	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetine 120 mg	0	-1.06	NA	-1.06	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetine 20 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-0.86	NA	-0.86	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-0.66	NA	-0.66	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	0.39	NA	0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	0.42	NA	0.42	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Placebo	2	-0.28	-0.28	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-1.54	NA	-1.53	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 120 mg	0	-1.59	NA	-1.59	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 20 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-1.39	NA	-1.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 60 mg	0	-1.20	NA	-1.20	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudo	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetina 20 mg	1	-0.14	-0.71	0.29	-1.00	-5.55	3.54	0.67
Amitriptilina 25 mg versus Nortriptilina 25 mg	1	-0.11	-0.05	-0.40	0.34	-6.45	7.14	0.92
Amitriptilina 25 mg versus Placebo	3	-0.81	-0.71	-4.28	3.57	-6.91	1.41	0.50
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-0.05	NA	-0.05	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 20 mg	0	0.87	NA	0.87	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	0.15	NA	0.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 60 mg	0	0.34	NA	0.34	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.87	NA	0.87	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.40	NA	1.40	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.42	NA	1.42	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Placebo	2	0.73	0.73	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 20 mg	1	0.92	1.03	-0.68	1.71	-1.37	4.80	0.28
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	0.20	NA	0.20	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 mg	2	0.39	0.43	-0.32	0.75	-1.32	2.81	0.48
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.92	NA	0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.45	NA	1.45	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.48	NA	1.48	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Placebo	3	0.78	0.78	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.72	NA	-0.72	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 mg	1	-0.53	-0.34	-2.26	1.92	-0.73	4.57	0.16
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-1.09	NA	-1.09	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.56	NA	0.56	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Placebo	1	-0.14	-0.17	0.03	-0.20	-2.50	2.11	0.87

Comparação	Nº Estudo	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Duloxetine 60 a 120 mg versus Duloxetine 60 mg	0	0.19	NA	0.19	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.72	NA	0.72	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	1.25	NA	1.25	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	1.27	NA	1.28	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 a 120 mg versus Placebo	1	0.58	0.58	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 mg versus Fluoxetine 10 a 80 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	1.06	NA	1.06	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	1.08	NA	1.08	NA	NA	NA	NA
Duloxetine 60 mg versus Placebo	2	0.39	0.42	0.04	0.38	-1.22	1.98	0.64
Fluoxetine 10 a 80 mg versus Fluoxetine 20 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Fluoxetine 10 a 80 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	0.56	NA	0.56	NA	NA	NA	NA
Fluoxetine 10 a 80 mg versus Placebo	1	-0.14	-0.14	NA	NA	NA	NA	NA
Fluoxetine 20 mg versus Nortriptyline 25 mg	0	0.03	NA	0.03	NA	NA	NA	NA
Fluoxetine 20 mg versus Placebo	2	-0.67	-0.71	-0.01	-0.70	-8.33	6.93	0.86
Nortriptyline 25 mg versus Placebo	1	-0.70	-0.67	-1.18	0.51	-9.51	1.05	0.92

Legenda: NA: Não se Aplica.

Dor neuropática por lesão

Redução da dor pela escala NRS

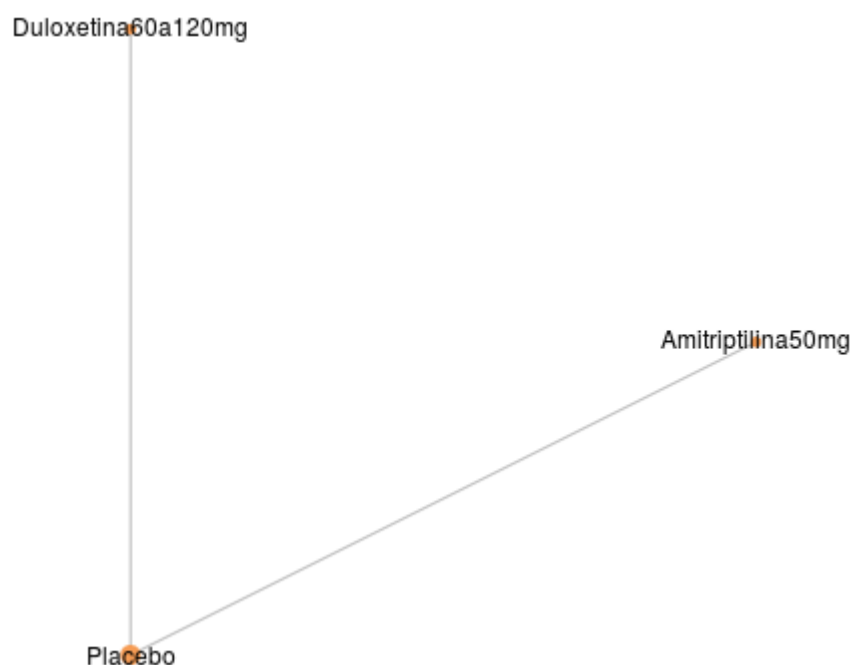


Figura AR. Plot da meta-análise em rede do desfecho de redução da dor pela escala NRS em pacientes com dor neuropática por lesão.

Duloxetina 60 a 120 mg	-	-1.00 [-2.14; 0.14]
-1.00 [-2.60; 0.60]	Amitriptilina 50 mg	0.00 [-1.12; 1.12]
-1.00 [-2.14; 0.14]	-0.00 [-1.12; 1.12]	Placebo

Figura AS. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de redução da dor pacientes com dor neuropática por lesão no modelo frequentista.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Não foi possível avaliar o efeito da duloxetina no desfecho de descontinuação do tratamento em pacientes com dor neuropática por lesão.

D) Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials* da Colaboração Cochrane⁵ (**Figuras Z a AB**).

Dor Neuropática diabética

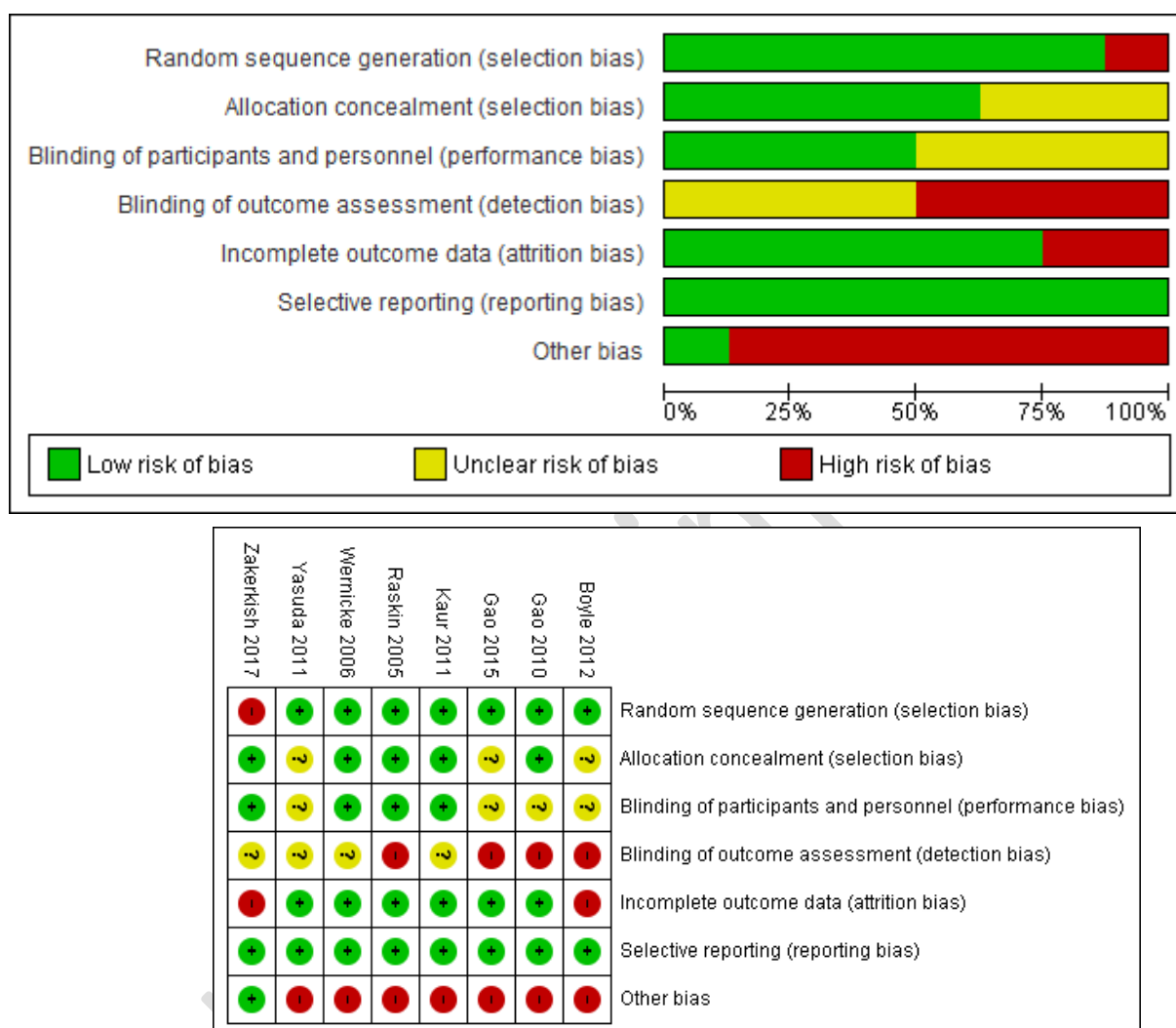
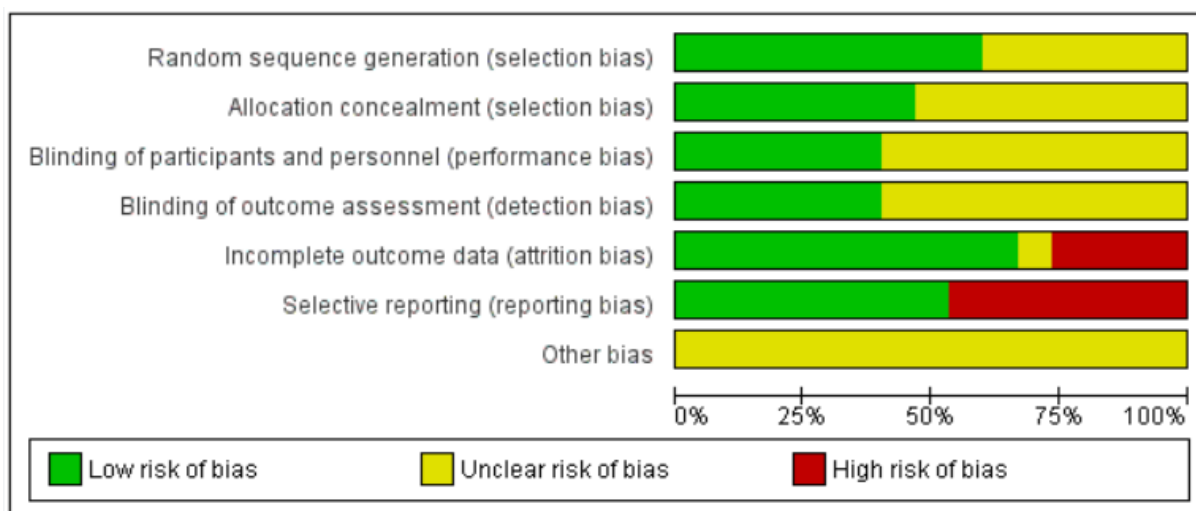


Figura AT. Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com DND.

Fibromialgia



Item	Arnold et al, 2002	Arnold et al, 2004	Arnold et al, 2005	Carette et al, 1986	Carette et al, 1995	Carette et al, 1994	Chappell, 2008	Goldenberg et al, 1986	Goldenberg et al, 1996	Hannonen et al, 1998	Heymann et al, 2001	Kempnaers et al, 1994	Russell et al, 2008	Scudds, 1989	Wolfe et al, 1994
Random sequence generation (selection bias)	?	+	+	?	+	?	+	?	+	+	+	?	+	?	+
Allocation concealment (selection bias)	?	+	+	?	?	?	+	?	+	+	+	?	+	?	?
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	+	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	+	+	?
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	+	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	+	+	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Figura AU. Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com fibromialgia.

Dor neuropática por lesão

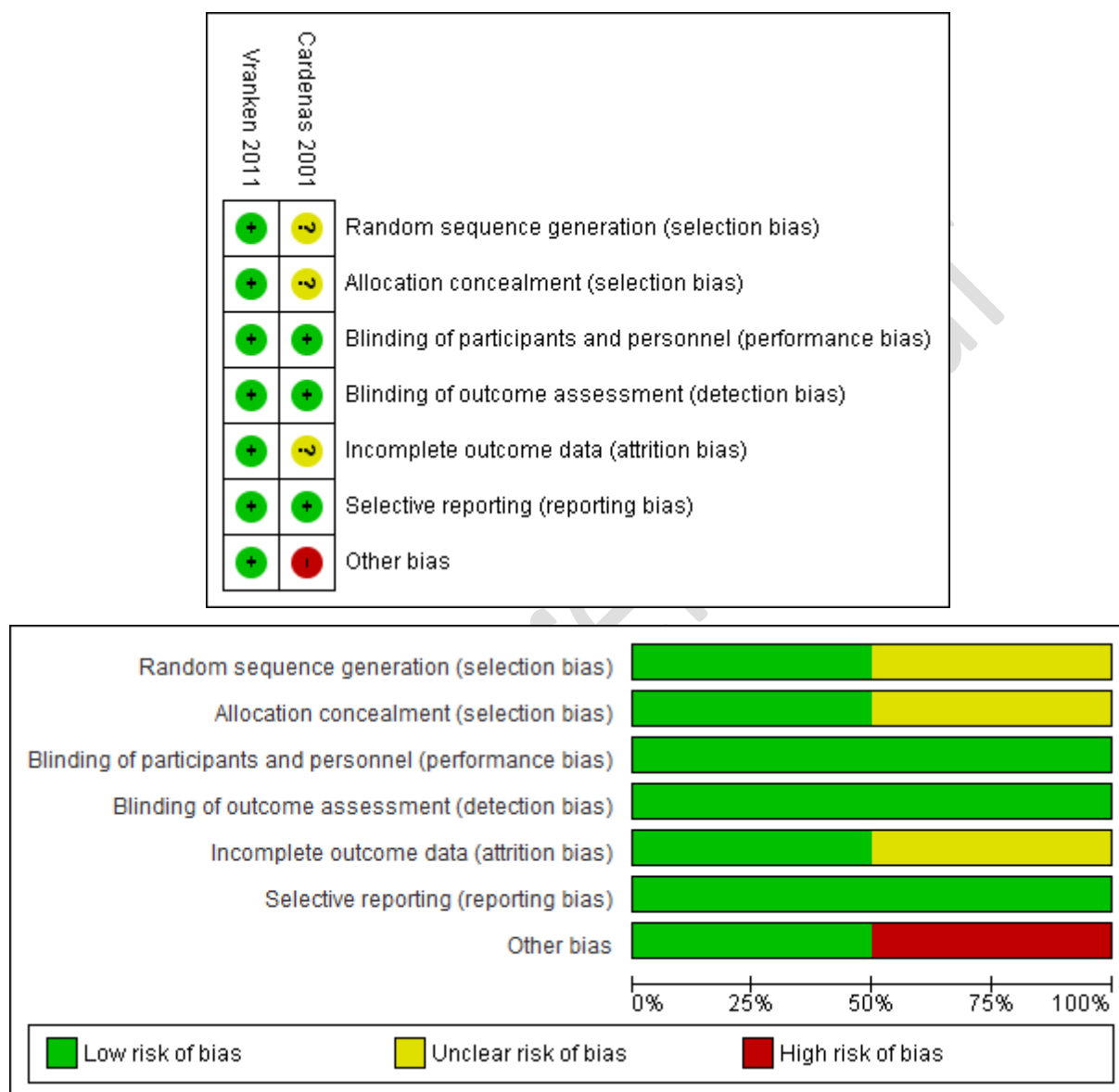


Figura AV. Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com dor neuropática por lesão.

E) Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada pelo método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*)⁷². A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos para os pacientes com fibromialgia,

dor neuropática diabética e dor neuropática pós-lesão para a maioria das comparações foi considerada muito baixa (**Quadros R a U**).

Quadro R. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de redução da dor em pacientes com fibromialgia.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia <i>versus</i> placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia <i>versus</i> fluoxetina 20 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia <i>versus</i> placebo	2	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia <i>versus</i> placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia <i>versus</i> duloxetina 20 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia <i>versus</i> duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia <i>versus</i> placebo	3	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia <i>versus</i> duloxetina 60 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia <i>versus</i> placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
versus placebo								
Duloxetine 60 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 10 a 80 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Fluoxetine 20 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus amitriptyline 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus amitriptyline 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptyline 25 a 37 mg/dia versus fluoxetine 10	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
a 80 mg/dia								
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Fluoxetina 10-80 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

Versão

Quadro S. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com fibromialgia.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus placebo	3	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	3	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 20 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
versus duloxetine 60 mg/dia								
Duloxetine 20 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 10 a 80 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 20 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Nortriptilina 25 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus amitriptilina 25 a 37 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus amitriptilina 25 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetine 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus amitriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina	0	Algumas	Não	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
25 a 37 mg/dia versus duloxetine 120 mg/dia	0	preocupações	detectado	preocupação	importante	preocupação	preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia		Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
duloxetine 120 mg/dia								
Amitriptylina 25 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus nortriptylina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 50 mg/dia versus duloxetine 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptylina 50 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 50 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptylina 50 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 50 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
fluoxetina 20 mg/dia								
Duloxetine 20 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
versus fluoxetina 20 mg/dia								
Fluoxetina 10 a 80 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetina 20 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Quadro T. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de redução da dor em pacientes com dor neuropática diabética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
120 mg/dia								
Amitriptilina 50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Quadro U. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com dor neuropática diabética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Duloxetina 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
nortriptilina 75 mg/dia								
Duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus placebo	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Quadro V. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de redução da dor em pacientes com dor neuropática pós-lesão.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Amitriptilina 50 mg/dia vs duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa
Amitriptilina	1	Algumas	Não detectado	Nenhuma	Preocupação	Algumas	Algumas	Muito

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
50 mg/dia vs placebo		preocupações		preocupação	importante	preocupações	preocupações	baixa
Duloxetine 60-120 mg/dia vs placebo	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa

Questão 4. Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia^{73, 74}

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): pacientes com dor neuropática ou fibromialgia.

Intervenção (I): pregabalina.

Comparadores (C): gabapentina.

Desfechos (O): Primários: redução da dor por escalas validadas, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos; Secundário: frequência de eventos adversos.

A) Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi construída nas bases Medline via Pubmed, Embase e Cochrane para avaliar a eficácia e a segurança da pregabalina para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia (**Quadro W**).

Quadro W. Estratégias de busca utilizadas nas bases Medline, Embase e Cochrane para a realização da revisão sistemática, realizadas no dia 08/04/2020.

Base	Estratégia	Número de resultados
Pubmed via Medline	((((((((((("chronic pain"[MeSH Terms]) OR ("chronic pain"[Text Word])) OR ("nociceptive pain"[MeSH Terms])) OR ("nociceptive pain"[Text Word])) OR ("Neuralgia"[MeSH Terms])) OR ("Neuralgia"[Text Word])) OR ("neuralgias"[Text Word])) OR ("Neuropathic Pain"[Text Word])) OR ("Fibromyalgia"[MeSH Terms])) OR ("Fibromyalgia"[Text Word])) OR ("fibromyalgias"[Text Word])) AND (((("Gabapentin"[MeSH Terms]) OR (gabapentin[Text Word])) OR ("Pregabalin"[MeSH Terms])) OR	1.835

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

B) Seleção das evidências

Foi recuperado um total de 4.595 referências (1.835, no Medline; 2.745, no Embase e 15, na Cochrane). Dessa forma, das referências recuperadas, 970 foram excluídas por estarem duplicadas. As 3.625 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 69 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Dessas, 20 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. Quarenta e nove estudos foram incluídos, sendo 21 revisões sistemáticas e 28 ECR (**Figura AW**).

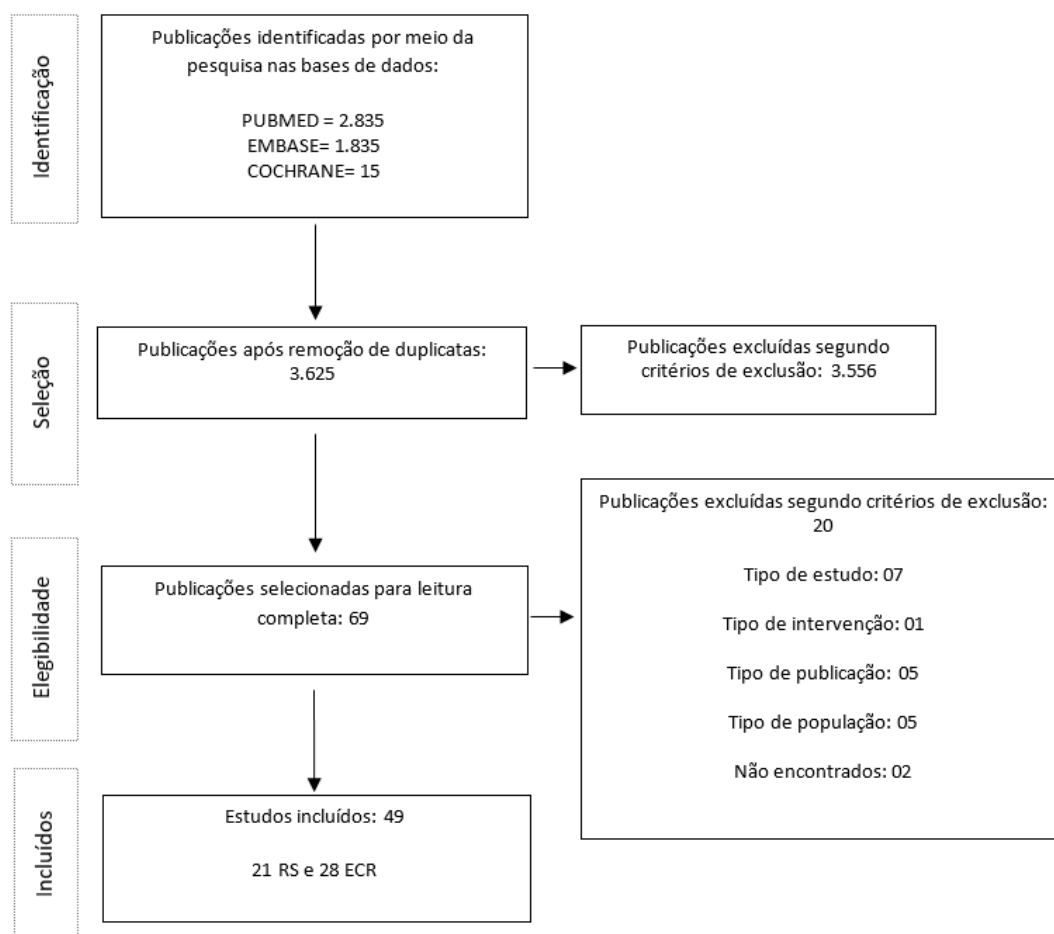


Figura AW. Fluxograma de seleção dos estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

As características das revisões sistemáticas e dos estudos incluídos estão descritas no **Quadro X**.

Quadro X. Características dos 28 ECR incluídos.

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
Dworki n 2003 ⁷⁵	NPH	-	89	84	-	41,6%	52,4%	-	72,4 (10,5)	70,5 (11,3)	-	33,3 (35,4)	34,4 (36,7)	8	Redução da dor na escala NRS e VAS, interferência no sono pelas escalas DSIS e MOS, mudança na impressão global do paciente, mudança na impressão global clínica e efeitos adversos.
Liu 2017 ⁷⁶	NPH	-	111	109	-	51,4%	56,9%	-	65,7 (8,6)	64,1 (9,6)	-	0,4 (NI)	0,3 (NI)	8	Redução da dor na escala NRS e VAS, redução da dor em 30%, interferência no sono, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Sabato wski 2004 ⁷⁷	NPH	-	81 (grupo 150 mg/dia) e 76 (grupos 300 mg/dia)	81	-	48,0% (grupo 150 mg/dia) e 41,0% (grupo 300 mg/dia)	46,0%	-	71,3 (10,1) no grupo 150 mg/dia e 71,9 (10,3) no grupo 300 mg/dia	73,2 (10,3)	-	40,9 (41,8) no grupo 150 mg/dia e 40,7 (42,1) no grupo 300 mg/dia	44,8 (46,3)	8	Redução da dor na escala NRS e VAS, interferência no sono, SF-36, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
Stacey 2008 ⁷⁸	NPH	-	88	90	-	55,7%	56,7%	-	67,9 (40–86)*	65,6 (40–93)*	-	3,1 (0,2–40,5)*	2,1 (0,3–10,8)	4	Redução da dor na escala NRS e VAS, interferência no sono pela escala DSIS, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
van Seventer 2006 ⁷⁹	NPH	-	87 no grupo 150 mg/dia e 98 no grupo 300 mg/dia	93	-	41,4% no grupo 150 mg/dia e 55,1% no grupo 300 mg/dia	43,0%	-	70,5 (9,3) no grupo 150 mg/dia e 70,7 (11,9) no grupo 300 mg/dia	70,9 (10,4)	-	36,3 (43,1) meses no no grupo 150 mg/dia e 48,2 (53,1) meses no no grupo 300 mg/dia	43,3 meses (44,8)	13	Redução da dor na escala NRS e VAS, redução da dor em 30% e 50%, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Arezzo 2008 ⁸⁰	NPD	-	82	85	-	70,7%	52,9%	-	58,2 (9,6)	58,3 (10,9)	-	4,9 (3,4)	4,4 (3,7)	12	Redução da dor na escala VAS, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Lesserr 2004 ⁸¹	NPD	-	77, 81 e 82 nos grupos de 75, 300 e 600 mg/dia,	97	-	55,8%, 59,3% e 63,4% nos grupos de 75, 300 e	60,8%	-	61,3 (10,5), 59,0 (9,2) e 62,0 (9,7) anos nos grupos de 75, 300	57,8 (11,6)	-	NI	NI	4	Redução da dor na escala VAS, interferência no sono, mudança na impressão global do paciente, mudança na impressão clínica do

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
			respectivamente			600 mg/dia, respectivamente			e 600 mg/dia, respectivamente						paciente e efeitos adversos.
Mu 2018 ⁸²	NPD	-	313	307	-	42,9%	45,3%	-	60,2 (10,3)	60,9 (9,5)	-	Mediana 2,2 (0,5–5,7)*	Mediana 2,4 (0,5–8,3)*	11	Mudança na dor na escala NRS, interferência no sono pela escala SF-MPQ, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Raskin 2015 ⁸³ **	NPD	-	147	147	-	51,0%	54,4%	-	58,8 (9,2)	58,3 (10,5)	-	5,4 (NI)	5,8 (NI)	13	Mudança na dor na escala NRS e BPI e efeitos adversos.
Richter 2005 ⁸⁴	NPD	-	79 no grupo 150 mg/dia e 82 no grupo 600 mg/dia	85	-	72,2% no grupo 150 mg/dia e 56,1% no grupo 600 mg/dia	54,1%	-	56,3 (9,4) no grupo 150 mg/dia e 57,8 (9,5) no grupo 600 mg/dia	57,1 (10,3)	-	8,2 (9,1) anos no no grupo 150 mg/dia e 9,3 (8,8) anos no grupo 600 mg/dia	10,6 (8,3) anos	6	Mudança na dor na escala NRS e VAS, interferência no sono pela escala SF-MPQ, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Rosens tock 2004 ⁸⁵	NPD	-	76	70	-	55,3%	57,1%	-	59,2 (12,3)	60,3 (10,3)	-	9,3 (10,5) anos	9,4 (10,3) anos	8	Mudança na dor na escala NRS, interferência no sono pela escala SF-MPQ, mudança na impressão global do

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
															paciente, mudança na impressão global clínica e efeitos adversos.
Satoh 2010 ⁸⁶	NPD	-	134 no grupo 300 mg/dia e 45 nos no grupo 600 mg/dia	135	-	23,9% no grupo 300 mg/dia e 28,9% no grupo 600 mg/dia	76,3%	-	61,3 (10,3) no grupo 300 mg/dia e 62,2 (10,3) no grupo 600 mg/dia	61,3 (9,6)	-	6,0 (1,4) no no grupo 300 mg/dia e 6,1 (1,3) no grupo 600 mg/dia	6,1 (1,4)	13	Mudança na dor na escala NRS, 50% de redução na dor, interferência no sono pela escala SF-MPQ, mudança na impressão global do paciente e efeitos adversos.
Tolle 2007 ⁸⁷	NPD	-	299	96	-	55,4%		-	58,61 (11,5)		-	NI	NI	12	Mudança na dor na escala NRS, mudança na impressão global do paciente, mudança na impressão global clínica e efeitos adversos.
Jiang 2011 ⁸⁸	NPD	-	20	20	-	55,0%	70,0%	-	55,1 (14,36)	59,65 (12,5)	-	120,7 (138,2) meses	55,9 (50,8) meses	4	Alterações cardíacas, gravidade da dor pela escala NPS, ansiedade, depressão
Arnold 2008 ⁸⁹	Fibromialgia	-	561	184	-	55,0%		-	50,1 (11,4)		-	10,8 (8,0)		14	Redução da dor, sono, ansiedade, depressão, qualidade de vida, EAs

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
Crofford 2008 ⁹⁰	Fibromialgia	-	279	287	-	70,0%	90,0%	-	49,5 (11,6)	48,4 (11,4)	-	135,8 (120,5) meses	114,0 (90,2) meses	26	Tempo até perda da resposta terapêutica, tempo até piora da dor, ansiedade, fadiga, qualidade de vida, sono,
Crofford 2005 ⁹¹	Fibromialgia	-	398	131	-	83,0%	92,0%	-	48,2 (10,6)	49,7 (10,7)	-	103,7 (89,4) meses	108,9 (103,9) meses	8	Redução da dor, sono, ansiedade, depressão, qualidade de vida, EAs
Mease 2008 ⁹²	Fibromialgia	-	558	190	-	63,0%	37,0%	-	48,8 (10,8)	48,6 (11,3)	-	113,7 (98,7) meses	105,7 (82,8)	12	Redução da dor, qualidade de vida, depressão, sono, EAs
Ohta 2012 ⁹³	Fibromialgia	-	250	248	-	96,0%	1250,0%	-	46,7 (12,6)	47,9 (12,0)	-	TMD 69,6 (0,3 - 505,1) meses	TMD 62 (0,3 - 508,8) meses	12	Redução da dor, qualidade de vida, depressão, sono, EAs
Pauer 2011 ⁹⁴	Fibromialgia	-	552	184	-	87,0%	61,0%	-	48,5 (11,2)		-	98,8 (93,8) meses		12	Redução da dor pela escala NPS, interferencia no sono, depressão, ansiedade, EAs
Rice 2001 ⁹⁵	NPH	223	-	111	41,30%	-	41,1%	Mediana 74,9 (intervalo 28,9-	-	Mediana 75,6 (intervalo 22,5- 90,8) anos	TMD 2,2 (0,1 - 28,4) anos	-	TMD 2,2 (0,1 - 30,7) anos	7	Redução da dor pela escala NPS, interferencia no sono, qualidade de vida

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
								94,8) anos							
Rowbotham 1998 ⁹⁶	NPH	109	-	116	58,90%	-	48,3%	Mediana 73 (intervalo 40-90)	-	Mediana 74 (intervalo 39 - 89)	Tempo mediano desde infecção pelo herpes zoster 27,4 meses	-	Tempo mediano desde infecção pelo herpes zoster 29,8 meses	8	Gravidade da dor pela escala NPS, interferência no sono, humor, ansiedade, qualidade de vida, EA, descontinuação
Backonja 1998 ⁹⁷	NPD	84	-	81	58,30%	-	61,7%	53 (10,5)	-	53 (10,2)	DMD 12 (9,6) anos	-	DMD 11,2 (8,7) anos	8	Gravidade da dor pela escala NPS, interferência no sono, humor, ansiedade, qualidade de vida, EA, descontinuação
Simpson 2001 ⁹⁸	NPD	30	-	30	60%	-	60,0%	48 (8,2)	-	52 (9,8)	DMD 8 (7,4) anos	-	DMD 9 (7,8) anos	8	Gravidade da dor pela escala NPS, interferência no sono, humor, ansiedade,
Arnold 2007 ⁹⁹	Fibromialgia	75	-	75	67,00%	-	13,3%	49,2 (10,6)	-	47,3 (11,8)	-	-	-	12	Gravidade da dor pela escala BPI, 176interferência no sono, humor, atividades motoras, qualidade de vida

Estudo	Indicação	Nº participantes no grupo			% homens no grupo			Idade dos participantes no grupo – anos - média (DP)			Duração média da doença no grupo – média (DP)			Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados
		GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB	GB	PG	PB		
Kelle et al., 2012 ¹⁰⁰	Dor neuropática devido a lesão	15	15	-	100%	-	-	24,28 (5,65)	25,4 (4,3)	-	4,7 (2,4) anos	4,5 (2,2) anos	-	12	Nível da dor pela escala VAS e LANSS, interferência do sono pela escala DSIS, duração da dor e efeitos adversos do tratamento
Kaydok et al., 2014 ¹⁰¹	Dor neuropática devido a lesão	14	14	-	74%	-	-	42,8 (12,3)	-	-	29,3 (25,8) anos	-	-	18	Redução da dor nas escalas VAS, NPS, LT e BDI
Yilmaz et al., 2014 ¹⁰²	Dor neuropática devido a lesão	15	15	-	83,30%	-	-	32,93 (11,87)	-	-	31,5 (61,1) anos	-	-	18	Redução da dor pela escala de VAS, interferência no sono pela escala de VAS, BDI e index de desabilidade da dor

Legenda: GB: gabapentina; PG: pregabalina; PB: placebo; TMD: tempo mediano desde o diagnóstico; DMD: Duração média do diabetes; * Intervalo; **Dados da fase duplo-cega; NI: Não Informado

Dor neuropática devido a lesão

Redução da dor pela escala VAS

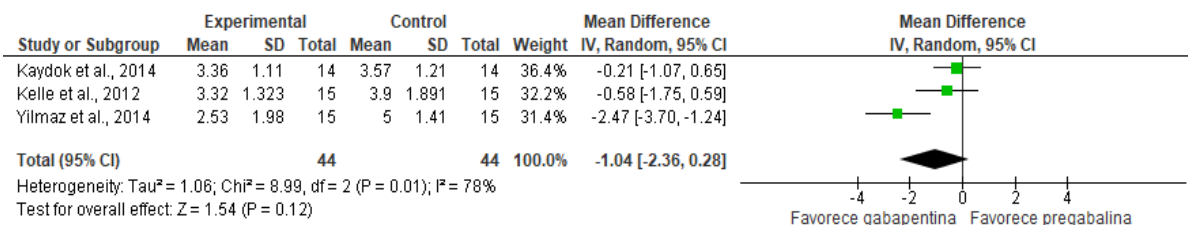


Figura AX. Forest plot da comparação de gabapentina versus pregabalina para o desfecho de redução da dor pela escala VAS em pacientes com dor neuropática devido a lesão.

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

Frequência de efeitos adversos

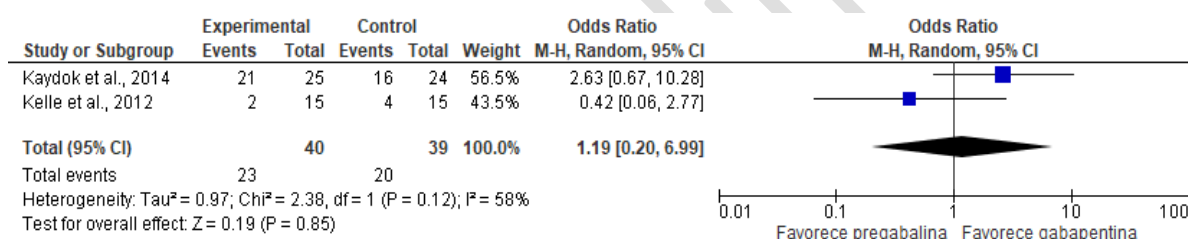


Figura AY. Forest plot da comparação de gabapentina versus pregabalina para o desfecho de frequência de eventos adversos em pacientes com dor neuropática devido a lesão.

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

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Apenas um estudo reportou este desfecho, não sendo possível conduzir meta-análise.

Fibromialgia

Redução da dor pela escala NRS

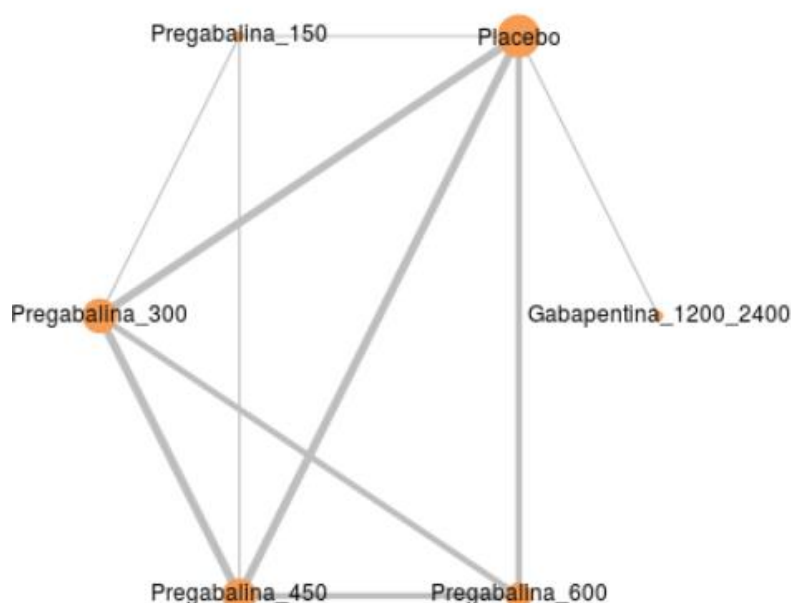


Figura AZ. Plot da meta-análise em rede para o desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

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

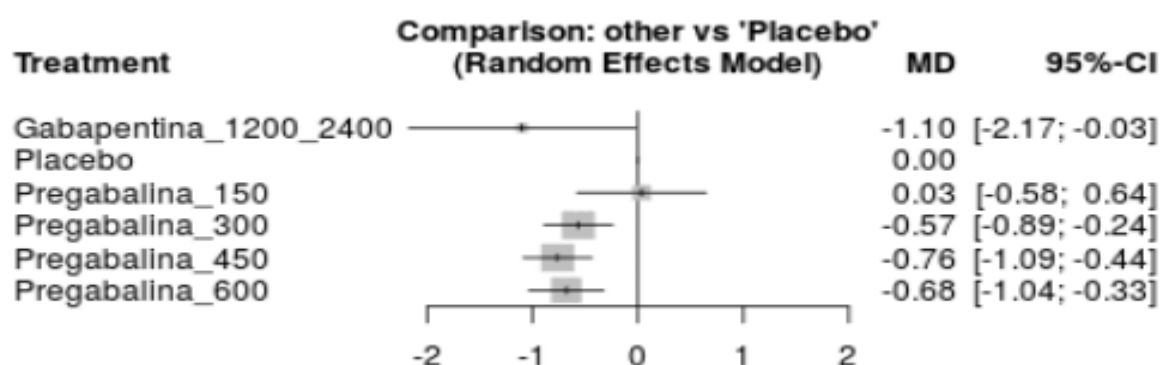


Figura BA. Forest plot das comparações diretas das intervenções para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

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

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

Figura BB. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Quadro Y. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direto	Indireto	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Placebo	1	-1,10	-1,10	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 150 mg/dia	0	-1,13	NA	-1,13	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 300 mg/dia	0	-0,53	NA	-0,53	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 450 mg/dia	0	-0,34	NA	-0,34	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	-0,42	NA	-0,42	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus Placebo	1	0,03	-0,14	0,56	-0,70	-2,12	0,72	0,33
Pregabalina 300 mg/dia versus Placebo	4	-0,57	-0,57	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 450 mg/dia versus Placebo	4	-0,76	-0,76	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 600 mg/dia versus Placebo	3	-0,68	-0,63	-1,30	0,66	-0,69	2,02	0,34
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 300 mg/dia	1	0,60	0,67	0,37	0,30	-1,14	1,73	0,69
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 450	1	0,80	0,90	0,49	0,41	-1,00	1,81	0,57

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direto	Indireto	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
mg/dia								
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	0,71	NA	0,71	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300 mg/dia versus Pregabalina 450 mg/dia	4	0,20	0,20	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	3	0,11	0,14	-0,14	0,27	-1,07	1,61	0,69
Pregabalina 450 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	3	-0,08	-0,05	-0,45	0,39	-0,96	1,75	0,57

Legenda: NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

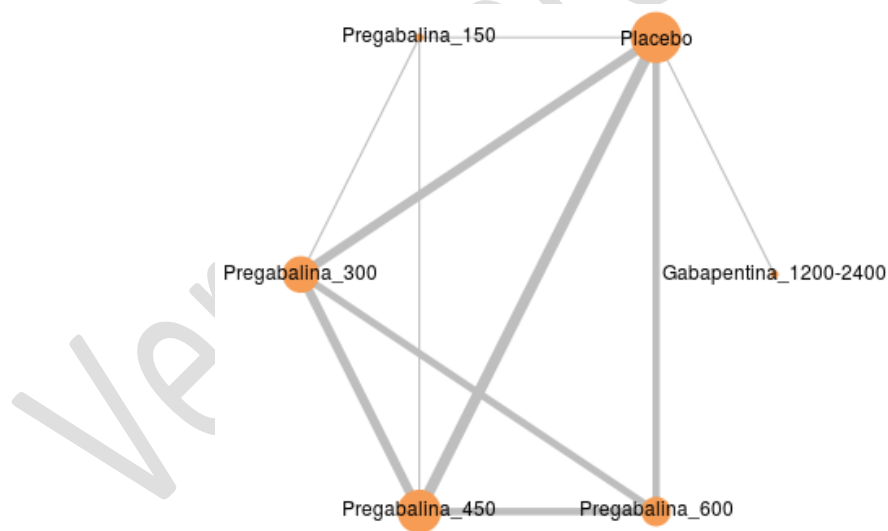


Figura BC. Plot da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

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

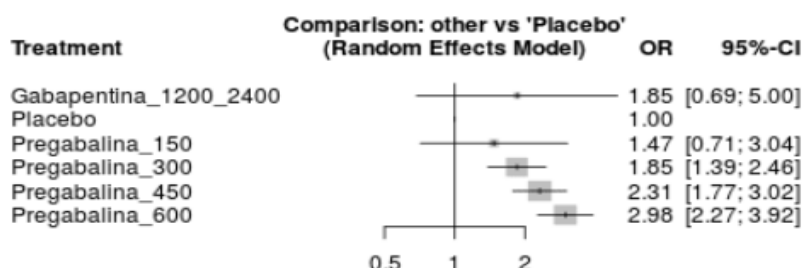


Figura BD. Forest plot das comparações diretas para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

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

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

Figura BE. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista.

Quadro Z. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com fibromialgia para o desfecho de descontinuação por evento adverso no modelo frequentista.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus placebo	1	0.62	0.62	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 150 mg/dia	0	0.23	NA	0.23	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 300 mg/dia	0	0.00	NA	0.00	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus	0	-0.22	NA	-0.22	NA	NA	NA	NA

Pregabalina 450 mg/dia								
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	-0.48	NA	-0.48	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus Placebo	1	0.39	0.10	0.96	-0.86	-2.40	0.67	0.27
Pregabalina 300 mg/dia versus Placebo	5	0.61	0.62	0.54	0.08	-1.15	1.32	0.90
Pregabalina 450 mg/dia versus Placebo	6	0.84	0.84	0.56	0.29	-1.75	2.32	0.78
Pregabalina 600 mg/dia versus Placebo	4	1.09	1.09	1.14	-0.06	-0.96	0.85	0.90
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 300 mg/dia	1	-0.23	0.12	-0.90	1.02	-0.51	2.55	0.19
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 450 mg/dia	1	-0.45	-0.49	-0.32	-0.17	-1.95	1.61	0.85
Pregabalina 150 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	-0.70	NA	-0.70	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 300 mg/dia versus Pregabalina 450 mg/dia	5	-0.23	-0.22	-0.45	0.23	-1.52	1.98	0.80
Pregabalina 300 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	4	-0.48	-0.44	-1.31	0.87	-0.45	2.19	0.20
Pregabalina 450 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	4	-0.25	-0.27	0.03	-0.30	-1.32	0.71	0.56

Legenda: NA: Não se aplica.

Neuropatia periférica diabética

Redução da dor pela escala NRS

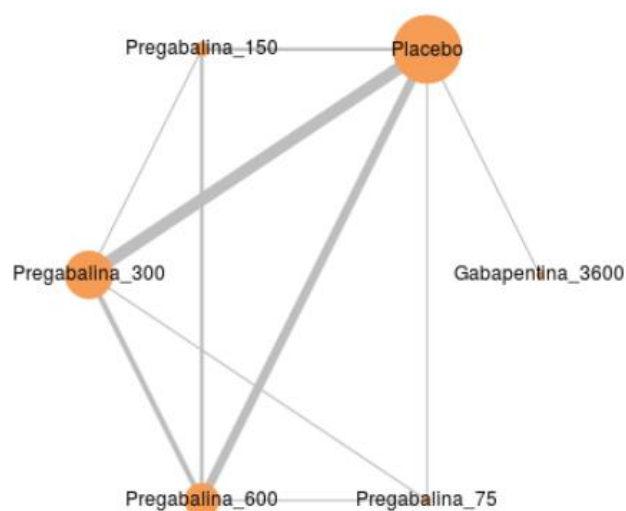


Figura BF. Plot da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuropatia periférica diabética.

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

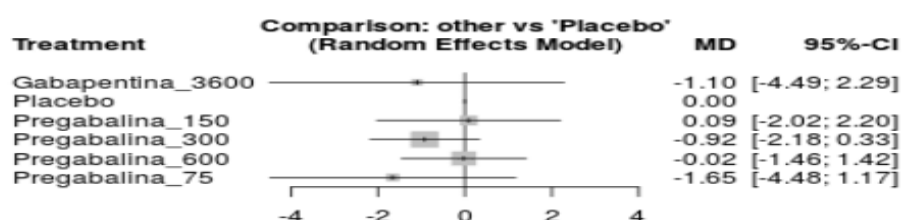


Figura BG. Forest plot das comparações diretas para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista.

Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_3600: gabapentina 3.600 mg, MD: mean difference: diferença média, Other: outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg, Random effects model: modelo de efeitos randômicos, Treatment: tratamento, 95%-IC: intervalo de confiança de 95%.

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

Figura BH. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista.

Quadro AA. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

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

Comparação	Nº. Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Pregabalina 600 mg/dia versus Pregabalina 75 mg/dia	1	1,63	4,39	-6,32	10,71	4,11	17,30	0,00

Legenda: NA: Não se aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

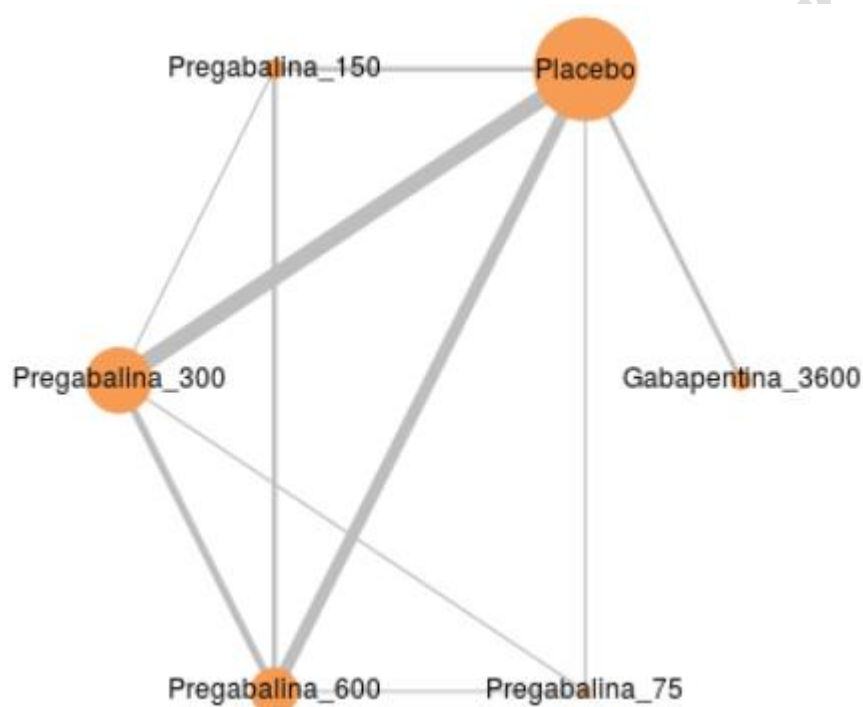


Figura BI. Plot da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuropatia periférica diabética.

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

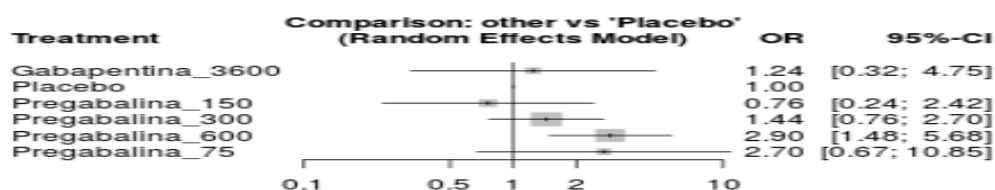


Figura BJ. Forest plot das comparações diretas para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista.

Legenda: *Comparison:* comparação, Gabapentina_3600: gabapentina 3.600 mg, MD: *mean difference:* diferença média, *Other:* outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg, *Random effects model:* modelo de efeitos randômicos, *Treatment:* tratamento, 95%-IC: intervalo de confiança de 95%.

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

Figura BK. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista.

Quadro AB. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos no modelo frequentista.

Comparações	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Placebo	2	0,22	0,22	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Pregabalina 150 mg/dia	0	0,49	NA	0,49	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Pregabalina 300 mg/dia	0	-0,15	NA	-0,15	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	-0,85	NA	-0,85	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Pregabalina 75 mg/dia	0	-0,78	NA	-0,78	NA	NA	NA	NA

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

Legenda: NA: Não se Aplica.

Neuralgia pós herpética

Redução da dor pela escala NRS

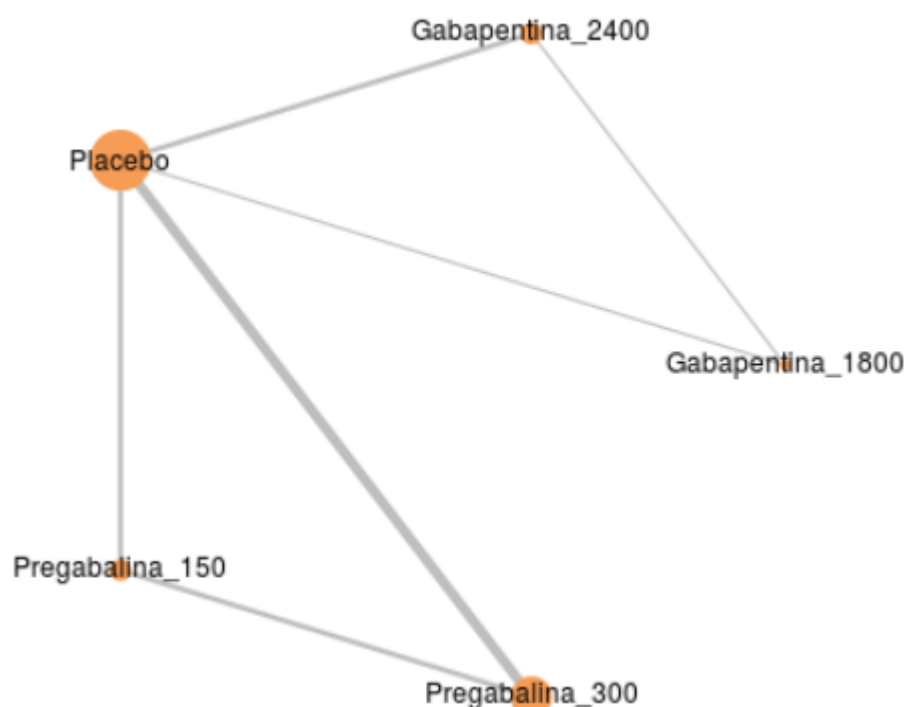


Figura BL. Plot da meta-análise em rede do desfecho da redução da dor com todos os estudos incluídos com pacientes com neuralgia pós herpética.

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

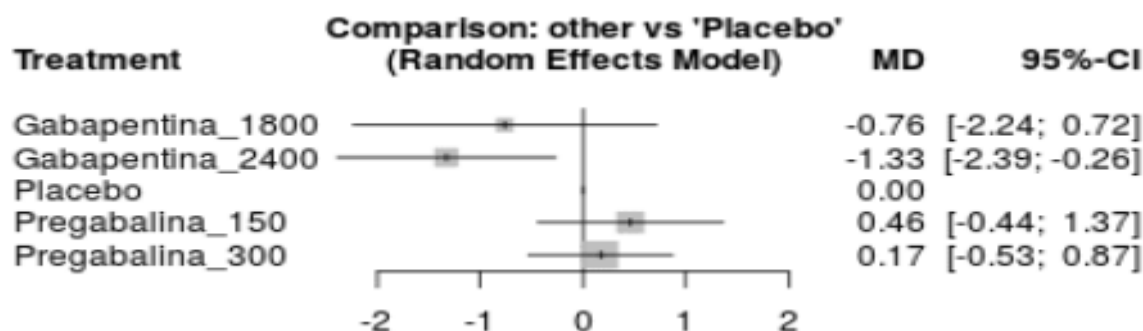


Figura BM. Forest plot das comparações diretas para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista.

Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_1800: gabapentina 1.800 mg, Gabapentina_2400: gabapentina 2.400 mg; MD: mean difference: diferença média, Other: outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Random effects model: modelo de efeitos randômicos, Treatment: tratamento, 95%-IC: intervalo de confiança de 95%.

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

Figura BN. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista.

Quadro AC. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética para o desfecho de redução da dor no modelo frequentista.

Comparações	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Gabapentina 1.800 mg/dia versus gabapentina 2.400 mg/dia	1	0,57	0,40	1,62	-1,22	-5,54	3,11	0,58
Gabapentina 1.800 mg/dia versus placebo	1	-0,76	-0,60	-1,83	1,23	-3,14	5,60	0,58
Gabapentina 1.800 mg/dia versus pregabalina 150 mg/dia	0	-1,22	NA	-1,22	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.800 mg/dia versus pregabalina 300 mg/dia	0	-0,93	NA	-0,93	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400 mg/dia versus placebo	2	-1,33	-1,33	NA	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400 mg/dia versus pregabalina 150 mg/dia	0	-1,79	NA	-1,79	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 2.400 mg/dia versus pregabalina 300 mg/dia	0	-1,50	NA	-1,50	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus placebo	2	0,46	1,03	-3,88	4,91	2,10	7,73	0,00
Pregabalina 300 mg/dia versus placebo	4	0,17	0,17	NA	NA	NA	NA	NA
Pregabalina 150 mg/dia versus pregabalina 300 mg/dia	2	0,29	-0,28	4,63	-4,91	-7,73	-2,10	0,00

Legenda: NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

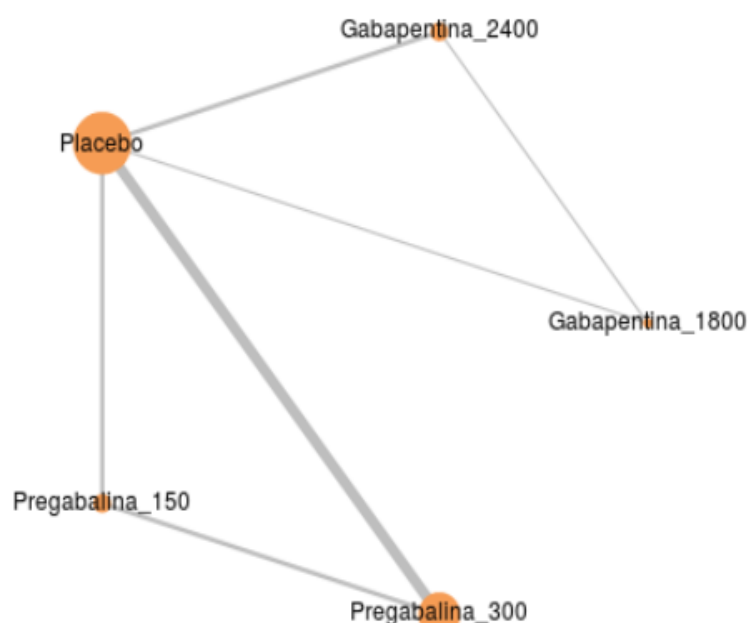


Figura BO. *Plot* da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuralgia pós herpética.

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

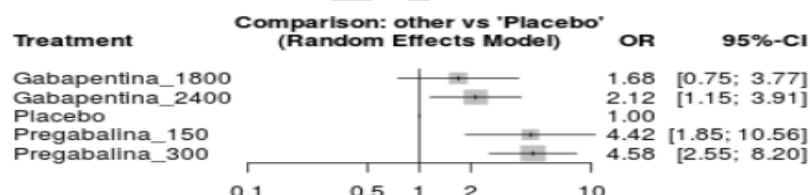


Figura BP. *Forest plot* das comparações diretas para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista.

Legenda: *Comparison:* comparação, Gabapentina_1800: gabapentina 1.800 mg, Gabapentina_2400: gabapentina 2.400 mg; MD: *mean difference*: diferença média, *Other*: outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, *Random effects model*: modelo de efeitos randômicos, *Treatment*: tratamento, 95%-IC: intervalo de confiança de 95%.

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

Figura BQ. Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista.

Quadro AD. Dados da análise de inconsistência da meta-análise dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos no modelo frequentista.

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

Legenda: NA: Não se aplica.

D) Avaliação do risco de viés

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 1.0)⁵, sendo a maioria classificados como de alto risco ou risco incerto (**Figuras BR a BU**).

Dor neuropática pós lesão

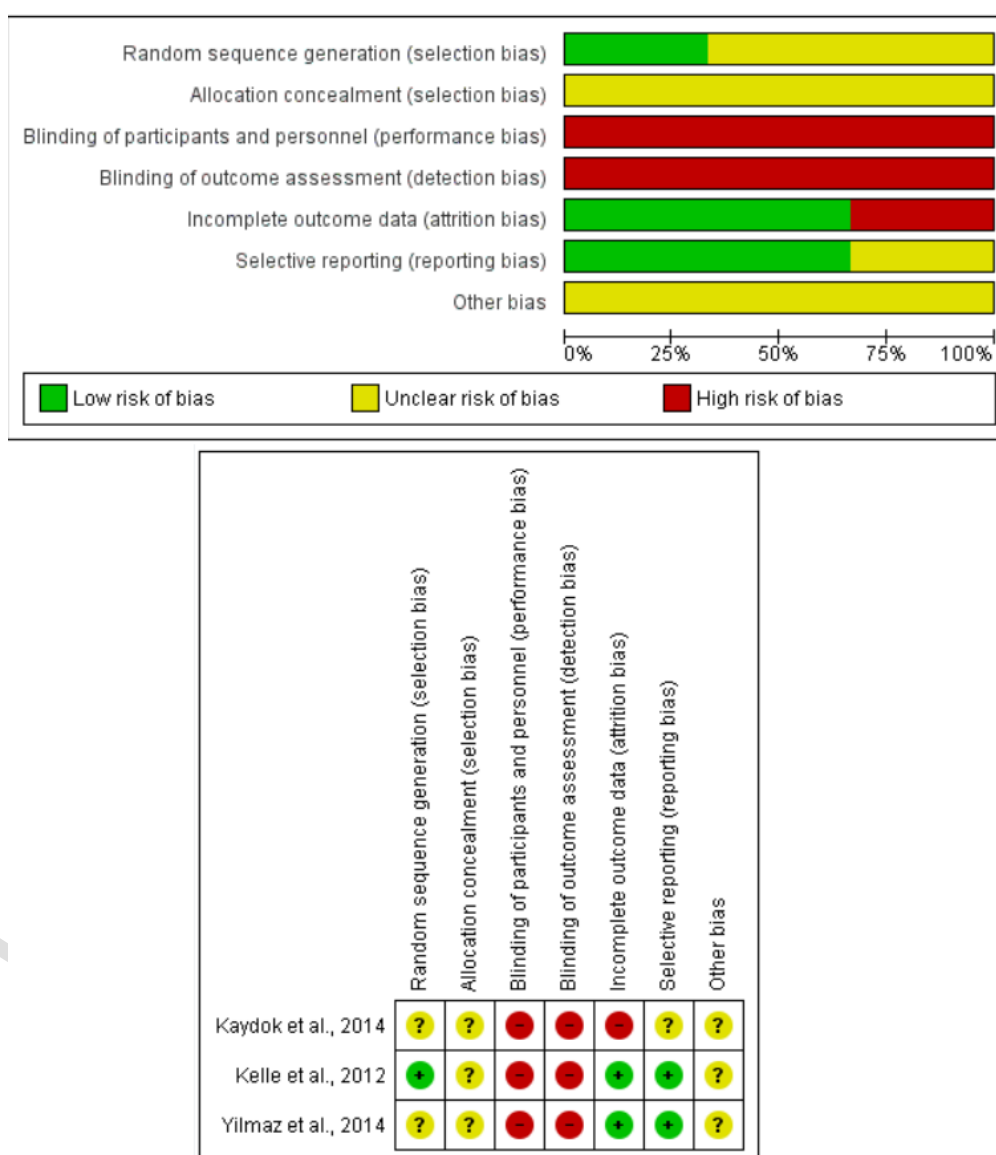
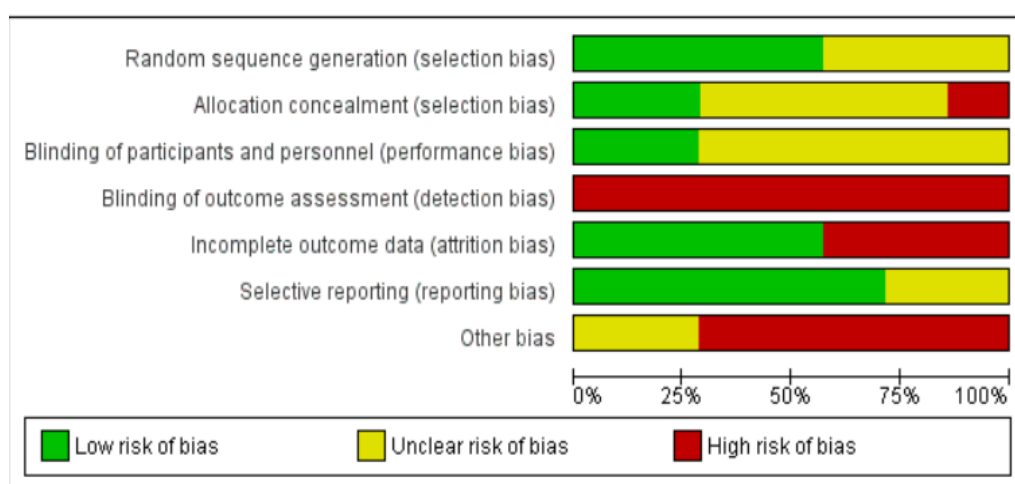


Figura BR. Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com dor neuropática devido à lesão.



Fibromialgia

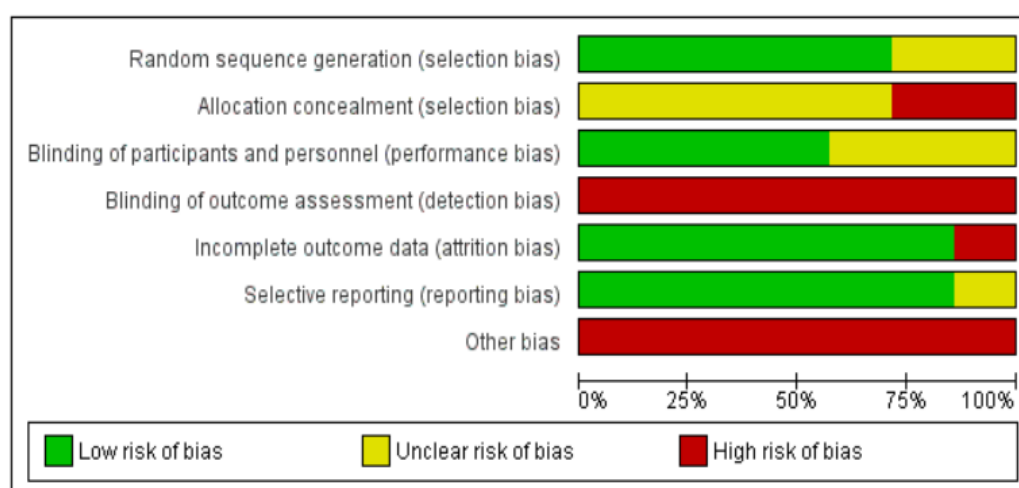
Versão preliminar



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

Figura BS. Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com fibromialgia.

Neuralgia pós herpética



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

Figura BT. Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com neuralgia pós herpética.

Neuropatia periférica diabética

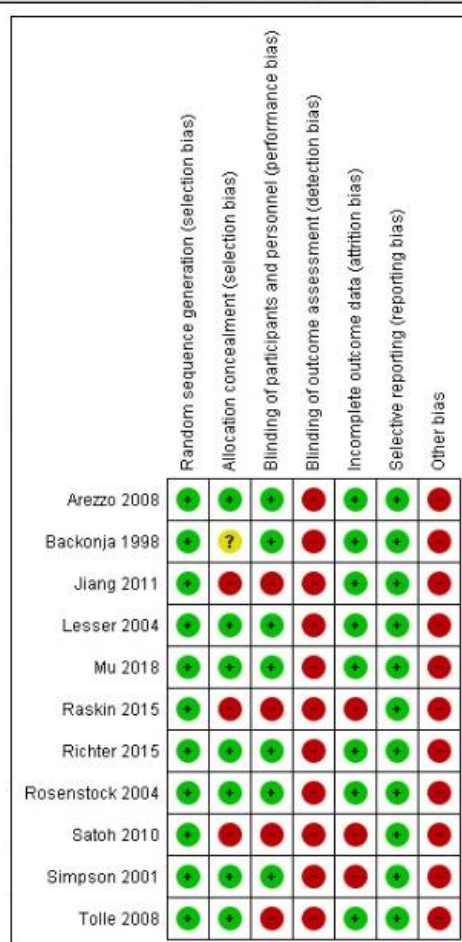
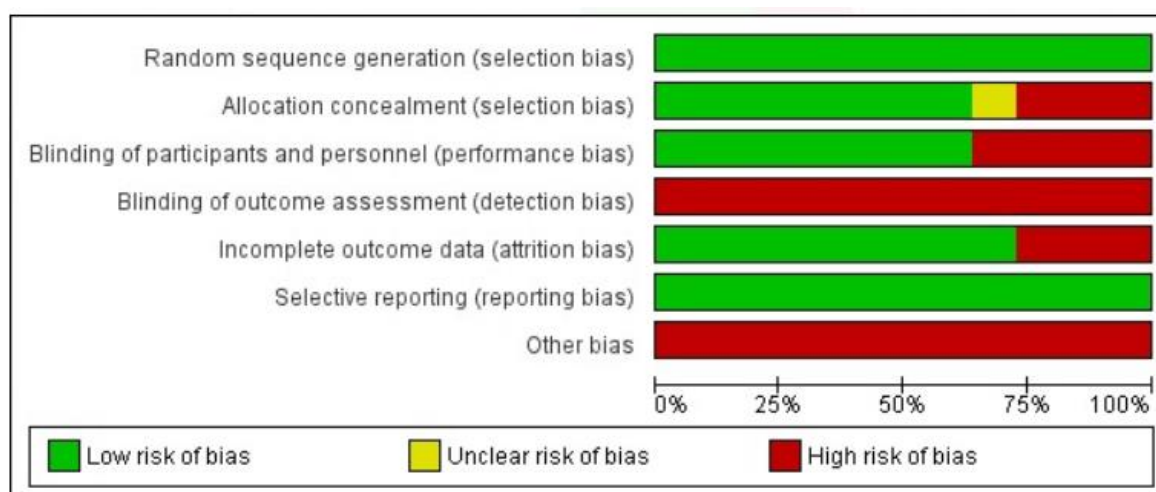


Figura BU. Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com neuropatia periférica diabética.

E) Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises diretas para pregabalina versus gabapentina conduzidas para a dor neuropática pós-lesão foi avaliada por meio do método GRADE⁷ e apresentou qualidade global muito baixa (**Quadro AE**).

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada pelo método CiNeMa⁷². A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos para os pacientes com fibromialgia, neuropatia periférica diabética e neuralgia pós herpética foram consideradas muito baixas (Quadros AF a AK).

Versão preliminar

Quadro AE. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos para as comparações diretas (*summary of findings* [SoF] do software GRADEpro).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	PB	GB	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Redução da dor pela escala VAS												
3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	44	44	-	MD 1.04 menor (2.36 menor para 0.28 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Frequência de efeitos adversos												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^d	não grave	muito grave ^e	nenhum	23/40 (57,5%)	20/39 (51,3%)	OR 1.19 (0.20 para 6.99)	43 mais por 1.000 (de 339 menos para 368 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Descontinuação do tratamento devido a EA												
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	5/25 (20,0%)	2/24 (8,3%)	não estimável	-	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: **PB:** pregabalina; **GB:** gabapetina; **CI:** *Confidence interval*; **MD:** *Mean difference*; **OR:** *Odds ratio*

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

Quadro AF. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de dor em pacientes com fibromialgia.

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

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

Quadro AG. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de descontinuação devido a evento adverso em pacientes com fibromialgia.

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Gabapentina 1200 a 2400 mg/dia versus placebo	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 150 mg/dia	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Placebo versus pregabalina 300 mg/dia	5	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

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



Quadro AH. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de dor em pacientes com neuropatia periférica diabética.

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

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Gabapentina 3600 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 150 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Quadro AI. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com neuropatia periférica diabética.

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

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Pregabalina 300 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 600 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 3600 mg/dia versus pregabalina 150 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 3600 mg/dia versus pregabalina 300 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 3600 mg/dia versus pregabalina 600 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Gabapentina 3600 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pregabalina 150 mg/dia versus pregabalina 75 mg/dia	0	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Quadro AJ. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de dor em pacientes com neuralgia pós herpética.

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

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

Versão R

Quadro AK. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com neuralgia pós herpética.

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

Questão 5. Lidocaína para dor neuropática localizada^{104, 105}

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

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): pacientes com dor neuropática localizada.

Intervenção (I): lidocaína emplastro 5%.

Comparadores (C): gabapentina ou à pregabalina.

Desfechos (O): Primário: redução da dor; Secundários: qualidade de vida, eventos adversos, descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

A) Estratégia de busca

Uma estratégia de busca foi construída nas bases Medline via Pubmed e Embase para avaliar a eficácia e a segurança da lidocaína emplastro 5% para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada (**Quadro AL**).

Quadro AL. Estratégias de busca utilizadas no Medline e Embase para a realização da revisão sistemática, realizadas no dia 08/04/2020.

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

B) Seleção das evidências

Para esta pergunta, foi recuperado um total de 3.541 referências (1.048, no Medline; 2.493, no Embase), sendo excluídas 673 duplicatas. Assim, 2.868 referências foram triadas por meio da

leitura de títulos e resumos, dentre as quais 20 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Nessa fase, 16 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. Quatro estudos cumpriram os critérios de elegibilidade, sendo todos RS com meta-análises, entretanto, apenas um foi descrito para responder a PICO, uma vez que o ECR de Baron et al., 2009¹⁰⁶ foi incluído em todas as RS e seus resultados não apresentavam divergências e inconsistências entre si (Figura BV).

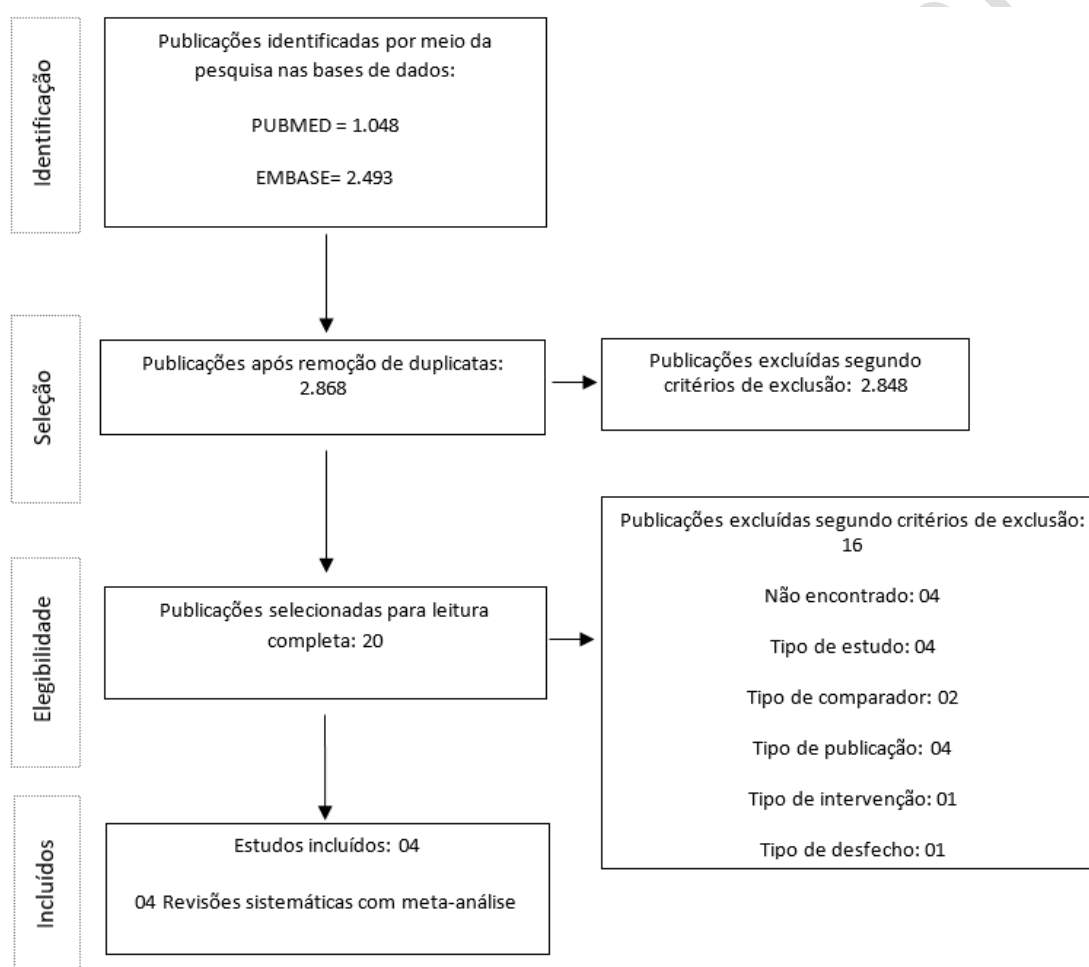


Figura BV. Fluxograma de seleção dos estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

As quatro RS com meta-análise incluídas incluíram apenas o ECR de Baron et al., 2009¹⁰⁶ e seus resultados não apresentavam divergências e inconsistência entre si. Ressalta-se que nem a RS de Buksnys et al., 2019¹⁰⁷, nem as demais RS, compararam a lidocaína com a gabapentina (medicamento atualmente disponível no SUS).

Buksnys et al., 2019¹⁰⁷ realizaram uma RS com meta-análise em rede de ECR, com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do emplastro de lidocaína 5% *versus* pregabalina em pacientes com dor neuropática periférica crônica. Foram incluídos na RS 111 estudos, que abrangiam diferentes tipos de dor neuropática: Neuropatia Periférica Diabética (NPD), NPH, dor neuropática pós-cirúrgica ou pós-traumática e dor neuropática periférica de várias origens (denominada pelo autor como dor neuropática mista). Contudo, ressalta-se que os resultados foram estratificados por subgrupo da população. Os desfechos avaliados foram: número de pacientes que atingiram redução da dor de 30% e 50%, diferença de pontuação da escala NRS (do inglês, *Numeric Rating Scale*) da linha de base ao fim do acompanhamento e qualidade de vida. A dose do emplastro de lidocaína 5% variou de um a quatro emplastos por dia, enquanto a dose de pregabalina variou de 150 a 600 mg/dia.

Neuropatia Periférica Diabética

Redução da dor

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

Buksnys et al (2019)¹⁰⁷ avaliaram o desfecho de diferença na escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento por meio de meta-análise indireta. Não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre emplastro de lidocaína 5% e pregabalina 300 mg, independentemente do tempo de duração do estudo (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,43 [IC95% -1,31 a 1,08]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,58 (IC95% -1,48 a 0,90). O mesmo foi observado para a comparação entre lidocaína emplastro 5% e pregabalina 600 mg (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM 0,005 [IC95% -0,73 a 1,25]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 0,005 (IC95% -0,73 a 1,25).

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

Buksnys e colaboradores (2019)¹⁰⁷ também avaliaram o número de pacientes que atingiram redução de $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$ de dor, em diferentes tempos de acompanhamento, por meio de meta-análise indireta. Para a avaliação da redução da dor em $\geq 50\%$, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina, tanto na dose de 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,63 [IC95% 0,82 a 4,90]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,43 (IC95% 0,67 a 2,96), quanto na dose de 600 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,09 [IC95% 0,67 a 2,65]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,8 (IC95% 0,57 a 2,07), independentemente da duração do estudo. Do mesmo modo, não houve diferença para a redução da dor em $\geq 30\%$, tanto na comparação da lidocaína emplastro 5% *versus* pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,00 [IC95% 0,41 a 4,58]), quanto na comparação com pregabalina 600 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 1,06 [IC95% 0,58 a 3,11]).

Neuralgia pós-herpética

Redução da dor

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

Buksnys e colaboradores (2019)¹⁰⁷ avaliaram o número de pacientes que obtiveram redução da dor em 30% ou mais e 50% ou mais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre emplastro de lidocaína 5% e pregabalina 300 mg na redução de dor em $\geq 50\%$ tanto em estudos com duração de até 12 semanas (RR 1,89 [IC95% 0,34 - 9,87]), quanto em estudos com duração menor ou maior que 12 semanas (RR 1,99 [IC95% 0,59 - 5,80]). Similarmente, não foi identificada diferença entre a lidocaína emplastro 5% e a pregabalina 600 mg, independentemente da duração do estudo (apenas estudos com duração de até 12 meses: RR 1,71 [IC95% 0,47 a 5,99]); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,69 (IC95% 0,66 a 4,25). As meta-análises do número de pacientes que atingiram redução de $\geq 30\%$ da dor também não demonstraram diferença entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 2 semanas: RR 0,95 [IC95% 0,62 a 1,82]); estudos com duração

tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,22 (IC95% 0,36 a 4,08) ou a pregabalina 600 mg [apenas estudos com duração de até 12 meses: RR 1,18 (IC95% 0,92 a 1,76); estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: RR 1,18 (IC95% 0,44 a 3,17)].

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

Buksnys e colaboradores (2019)¹⁰⁷ avaliaram o desfecho de diferença na escala NRS da linha de base ao fim do acompanhamento por meio de um ECR (Baron et al, 2009). Não foi identificada diferença estatisticamente significante entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina 600 mg, independentemente do tempo de acompanhamento (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,40 [IC95% -1,38 a 0,98]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,41 [IC95% -1,19 a 0,98]). O mesmo foi observado para a comparação entre lidocaína patch 5% e pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,57 [IC95% -1,57 a 1,06]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,76 [IC95% -1,64 a 0,61]).

D) Avaliação da qualidade metodológica

A revisão sistemática de Buksnys et al., 2019¹⁰⁷ apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, uma vez que apresentou falha em dois domínios críticos (**Quadro AM**).

Quadro AM. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas avaliadas pela ferramenta de AMSTAR2.

Critérios avaliados na ferramenta AMSTAR-2	Buksnys et al., 2019 ¹⁰⁷
ITEM 1	Ok
ITEM 2*	Falha
ITEM 3	Ok
ITEM 4*	Ok
ITEM 5	Ok
ITEM 6	Ok

ITEM 7*	Ok
ITEM 8	Ok
ITEM 9*	Ok
ITEM 10	Ok
ITEM 11*	Ok
ITEM 12	Ok
ITEM 13*	Ok
ITEM 14	Ok
ITEM 15*	Falha
ITEM 16	Ok

* Itens considerados críticos

E) Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência para os desfechos meta-analisados (meta-análise direta atualizada) foi avaliada pelo método GRADE⁷ e apresentou qualidade global muito baixa. Os desfechos avaliados pela revisão sistemática de Buksnys et al., 2019¹⁰⁷ estão descritos abaixo, com as justificativas para rebaixar a qualidade, quando aplicável (**Quadro AN**).



Quadro AN. Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (*Summary of Findings* [SoF] do *software* GRADEpro).

Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
12	ensaios clínicos randomizados	grave ^A	não grave ^B	grave ^C	grave ^C	nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das meta-análises em rede que compararam a lidocaína 5% emplastro e pregabalina 600 mg e 300 mg. As reduções médias da dor foram de: <u>Nos pacientes com neuralgia pos-herpética:</u> -0,41 (IC:-1,19-0,98) e -0,76 (IC:-1,64-0,61), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética:</u> 0,005 (IC:-0,73-1,25) e -0,58 (IC:-1,48-0,90), respectivamente.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Redução da dor em 30%

6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^c	nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das meta-análises em rede que compararam a lidocaína 5% emplastro e pregabalina 600 mg e 300 mg. Os riscos relativos foram: <u>Nos pacientes com neuralgia pos-herpética:</u> RR= 1,18 (IC: 0,44-3,17) e	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO



Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							1,22 (IC: 0,36-4,08), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética:</u> 1,06 (IC: 0,58-3,11) e 1,00 (0,41-4,58), respectivamente.		

Redução da dor em 50%

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

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

b. Foram realizadas análises de sensibilidade em todas as meta-análises em que o I^2 excedeu 50%, sendo que em todas, a heterogeneidade estatística não teve efeito sobre a direção do efeito, pouco efeito sobre a magnitude e nenhum efeito sobre se havia uma clara diferença entre os tratamentos.

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

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

Versão preliminar

Questão 6. Tramadol para o tratamento da dor crônica^{108, 109}

Pergunta de pesquisa: Qual a eficácia e a segurança do tramadol em pacientes com dor crônica, quando comparado a codeína ou morfina em baixa dose (até 30 mg/dia)?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): pacientes com dor crônica de qualquer origem.

Intervenção (I): cloridrato de tramadol (monoterapia ou associado)

Comparador (C): codeína (monoterapia ou associado), à morfina em baixa dose (até 30 mg/dia) ou ao placebo.

Desfechos (O): Primários: dor, incapacidade e qualidade de vida e incidência de eventos adversos gerais; Secundários: rigidez, redução categórica da dor, qualidade do sono e qualidade geral e incidência de eventos adversos específicos.

A) Estratégia de busca

As estratégias de busca foram realizadas nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase (**Quadro AO**). Após a busca, foi realizada uma validação na base de dados Epistemonikos e realizada uma busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos e das revisões sistemáticas supracitadas, visando a recuperar o maior número de estudos possíveis.

Quadro AO. Estratégias de busca de evidências em base de dados, realizadas no dia 12/12/2019.

Bases de datos	Estrategia de Busca	Número de Resultados
MEDLINE via Pubmed	(((((("Cancer Pain"[Mesh] OR Cancer Pain* OR Cancer-Associated Pain OR Neoplasm-Related Pain OR Neoplasm Related Pain OR Oncological Pain OR Tumor-Related Pain OR Tumor-Associated Pain OR Oncology Pain OR Cancer-Related Pain OR Neoplasm-Associated Pain)) OR (((((((mixed pain) OR nociplastic pain) OR ("Nociceptive Pain"[Mesh] OR Nociceptive Pain* OR Tissue Pain* OR Somatic Pain*)) OR ("Fibromyalgia"[Mesh] OR Fibromyalgia* OR Muscular Rheumatism OR Fibrositis OR Fibrositides)) OR ("Neuralgia"[Mesh] OR Neuralgia* OR Neuropathic Pain* OR Neurodynia* OR Atypical Neuralgia* OR Paroxysmal Nerve Pain OR Nerve Pain*)) OR ("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain* OR Widespread Chronic Pain* OR Widespread Pain*))) OR ("Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR	2.057

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Resultados
	Osteoarthros* OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthrosis Deformans)))) AND (((("Tramadol"[Mesh] OR Tramadol OR Tramundin OR Biodalgic OR Jutadol OR K-315 OR MTW-Tramadol OR Nobligan OR Prontofort OR Zytram OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Tramadol Lindo OR Topalgic OR Tradol OR Tradol-Puren OR Tradonal OR Tralgiol OR Trama AbZ OR Trama KD OR Trama-Dorsch OR Biokanol Tramabeta OR Tramadin OR Tramadol-ratiopharm OR 2057 Tramadoc OR Tramadol OR Tramadol Hydrochloride OR Trasedal OR Ultram OR Tramadol Heumann OR Xymel 50 OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Tramador OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Adolonta OR Contramal OR Amadol)))) OR (("Codeine"[Mesh] OR "Codeine" OR N-Methylmorphine OR N Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine Phosphate OR Ardinex))) Data de acesso: 12/12/2019	
EMBASE	#9: #4 AND #7 AND [embase]/lim #8: #4 AND #7 #7: #5 OR #6 #6: 'codeine'/exp OR codein OR 'codeine monohydrate' OR codicaps OR codipertussin OR cody OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR methylmorphine OR methylmorphine OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR pentuss OR 'trans codeine' OR tussicalm #5: 'tramadol'/exp OR 'tramadol' OR 'tramundin' OR 'biodalgic' OR 'jutadol' OR 'mtw-tramadol' OR 'mtw tramadol' OR 'mtwtramadol' OR 'nobligan' OR 'prontoport' OR 'zytram' OR 'takadol' OR 'theradol' OR 'tiral' OR 'topalgic' OR 'tradol' OR 'tradonal' OR 'tralgiol' OR 'trama abz' OR 'biokanol' OR 'tramabeta' OR 'tramadin' OR 'tramadoc' OR 'tramadol hydrochloride' OR 'trasedal' OR 'ultram' OR 'xymel 50' OR 'zamudol' OR 'zumalgic' OR 'zydol' OR 'tramador' OR 'tramadura' OR 'tramagetic' OR 'tramagit' OR 'tramake' OR 'tramal' OR 'tramex' OR 'adolonta' OR 'contramal' OR 'amadol' #4: 'cancer pain'/exp OR 'malignant pain' OR 'cancer-associated pain' OR 'neoplasm-related pain' OR 'neoplasm related pain' OR 'oncological pain' OR 'tumor-related pain' OR 'tumor-associated pain' OR 'oncology pain' OR 'cancer-related pain' OR 'neoplasm-associated pain' OR 'nociceptive pain'/exp OR 'somatic pain'/exp OR 'nociplastic pain' OR 'neuropathic pain'/exp OR 'pain, neuropathic' OR 'neuralgia*' OR 'neuropathic pain*' OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibrositic nodule' OR 'fibrositis' OR 'fibrositis syndrome' OR 'myalgia, fibro' OR 'fibromyalgia*' OR 'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis OR osteoarthritis OR osteoarthros* OR 'degenerative arthritides' OR 'degenerative arthritis' OR 'osteoarthrosis deformans' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'locomotor pain' OR 'pain, musculoskeletal' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic pain*' OR 'widespread chronic pain*' OR 'widespread pain*'	8.923

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Resultados
	Data de acesso: 12/12/2019	
Total		10.980

B) Seleção dos estudos

Foram encontrados 10.980 registros nas plataformas de busca (2.057, no MEDLINE e 8.923, no EMBASE). Após a remoção de duplicatas, 9.947 registros foram triados. Na fase seguinte, 126

Versão preliminar

textos completos foram avaliados para elegibilidade. Ao final, 24 artigos foram incluídos na revisão, sendo que dois se referiam ao mesmo estudo, totalizando 23 estudos (**Figura BW**).

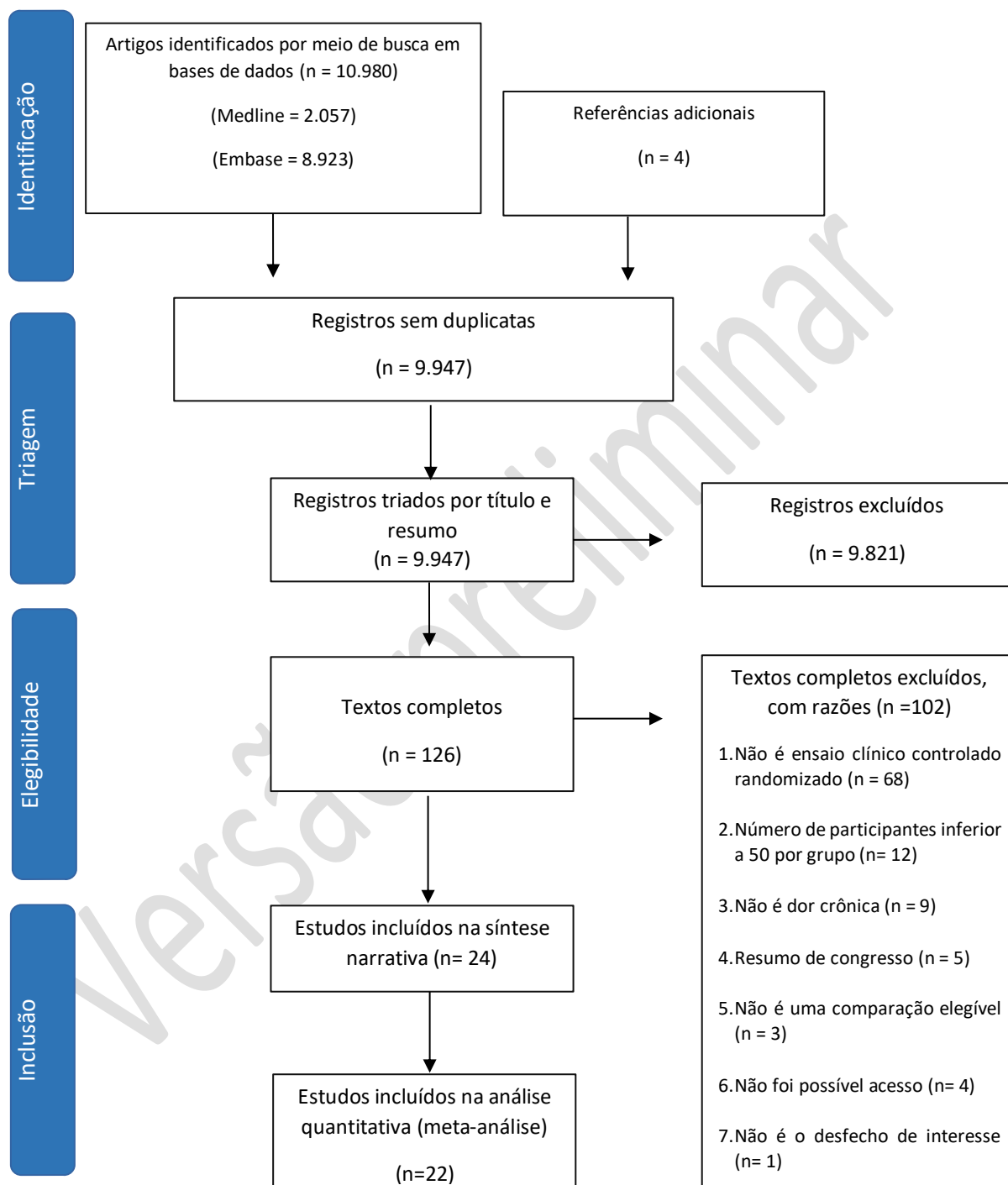


Figura BW. Fluxograma de inclusão de estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

As características de cada estudo estão detalhadas nas sessões abaixo e apresentadas nos quadros, estratificadas pelo tipo de dor: **Quadro AP a Quadro AS.**

Versão preliminar

Quadro AP. Caracterização dos estudos selecionados de dor musculoesquelética crônica.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Dor Lombar						
Hyup et al., 2013 ¹¹⁰ ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar moderada a grave (EVA igual ou superior a 4,0 cm), capazes de andar n=248	Comprimido de tramadol de liberação prolongada 75 mg/paracetamol 650 mg) n=125 Placebo (comprimido) n=120 *A dose de ambos os grupos podia variar de um a quatro comprimidos por dia	21 dias	AINE de uso contínuo por pelo menos três meses Sete dias antes da administração do medicamento do estudo, a dose de AINE deveria estar estável e foi mantida durante o período do estudo.	Alto risco	Intensidade da dor: Redução categórica $\geq$ 30%: n(%) <i>FAS population:</i> Tramadol ER/paracetamol: 85 [57,7%], Placebo: 90 [41,1%]; p=0,037 <i>Per protocol population:</i> Tramadol ER/paracetamol: 46 [63,0%], Placebo: 35 [44,9%]; p=0,027 Incapacidade: Korean Oswestry Disability Index (K-ODI): mudança de média (DP) Tramadol ER/paracetamol (n=83): 11,22 (11,86), Placebo (n=87): 7,18 (13,88); p=0,0527 Qualidade de vida: Korean Short Form-36 (K-SF-36) mudança de média (DP) <u>Funcionamento físico:</u> Tramadol ER/paracetamol: 9,82 (18,35), Placebo 6,67 (15,99); p= 0,3524 <u>Função física:</u> Tramadol ER/paracetamol: 16,04 (23,89), Placebo 8,69 (22,62); p= 0,0224 <u>Dor corporal:</u> Tramadol ER/paracetamol: 19,39 (18,99), Placebo 17,69 (14,84); p= 0,5712 <u>Saúde geral:</u>



					Tramadol ER/paracetamol: 7,36 (14,41), Placebo 2,77 (12,58); p= 0,0395 <u>Vitalidade:</u> Tramadol ER/paracetamol: 11,14 (20,55), Placebo 5,82 (18,94); p= 0,0524 <u>Funcionamento social:</u> Tramadol ER/paracetamol: 11,75 (25,70), Placebo 6,61 (20,60); p= 0,115 <u>Papel - emocional:</u> Tramadol ER/paracetamol: 8,13 (28,93), Placebo 7,47 (28,25); p= 0,7788 <u>Saúde mental:</u> Tramadol ER/paracetamol: 20,48 (23,20), Placebo 18,39 (24,61); p= 0,7776 <u>Transição de saúde relatada:</u> Tramadol ER/paracetamol: 18,07 (25,99), Placebo - 6,90 (30,19); p= 0,004 Segurança n (%) <i>Incidência geral de EA:</i> Tramadol /paracetamol: 104 (83,2%) Placebo: 65 (54,2%) <i>Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol / paracetamol.</i> <i>EA mais comuns:</i> Náusea: tramadol ER/paracetamol 36,8%; placebo 10% Tonturas: tramadol ER/paracetamol 28,0%, placebo 8,3% Dispepsia: tramadol ER/paracetamol 10,4%; placebo 10%

						Cefaleia: tramadol ER/paracetamol 8,8%; placebo: 5% Constipação: tramadol ER/paracetamol 18,4% Vômitos: tramadol ER/paracetamol 16,8% Prurido: tramadol ER/paracetamol 15,2% Sonolência: tramadol ER/paracetamol 14,4%
Peloso, P. M. and Fortin, L. 2004¹¹¹ ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica de moderada a grave (EVA igual ou superior a 40,0 cm) n=338	Comprimido de tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg n=120 Placebo (comprimido) n=120 *A dose de ambos os grupos podia variar de três a oito comprimidos ao dia.	81 dias	Participantes que faziam uso de medicamentos diários para dor, por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da randomização.	Alto risco	Intensidade da dor: EVA 0-100 (3 meses) média; p Tramadol /paracetamol (n=167): 47,4 (15,0) Placebo (n=169): 62,9 (15,5); p<0,001 <i>Escala de alívio da dor (PPRS -1 a 4) 3 meses, média; p</i> Tramadol /paracetamol (n=167): 1,8 Placebo (n=169): 0,7; p<0,001 <i>McGill (SF-MPQ: 0 a 45) (3 meses) média (DP); p</i> Tramadol /paracetamol (n=164): 15,5 (10,8) Placebo (n=161): 17,5 (11,6); p=0,011 Incapacidade: Roland Morris (RMDQ 0 a 24) 3 meses, média (DP); p Tramadol /paracetamol (n=164): 12,8 (5,9) Placebo (n=163): 13,7 (5,7); p=0,043 Qualidade de vida: SF-36 0 100 (3 meses) média (DP); p <u>Componente físico:</u> Tramadol /paracetamol(n=163): 33,2 (10,0) Placebo (n=163): 31,1 (9,0); p=0,018 <u>Componente mental:</u> Tramadol /paracetamol(n=163): 47,6 (11,3) Placebo (n=163): 47,5 (11,6); p=0,372 Segurança

						<i>Descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso:</i> Tramadol /paracetamol: 47 (28,1%) Placebo: 13 (7,7%) <i>EAs comuns n (%)</i> Náusea: tramadol/paracetamol 12%; placebo 1,8% Tonturas: tramadol/paracetamol 10,8%, placebo 0,6% Constipação: tramadol/paracetamol 10,2%; placebo 1,2% Sonolência: tramadol/paracetamol 9%; placebo: 1,8% Cefaleia: tramadol/paracetamol 6,6%; placebo: 4,1% Boca Seca: tramadol/paracetamol 6,6%; placebo: 0% Vômitos: tramadol/paracetamol 6,0%; placebo: 0% <i>Não houve evento adverso grave.</i>
Ruoff, G. E. and Rosenthal, N. 2003 ¹¹² ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica de moderada a grave (EVA igual ou superior a 40 mm), capazes de andar n=322	Comprimido de tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg n= 161 Placebo (comprimido) n=157 *A dose de ambos os grupos podia variar de um a oito comprimidos ao dia.	Três meses	Participantes que faziam uso de medicamentos diários para dor, por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da fase de titulação do estudo.	Alto risco	Intensidade da dor: EVA 0-100 (3 meses) média (DP); p Tramadol/paracetamol (n=161): 44,4 (14,5) Placebo (n=157): 52,3 (14,9); p= 0,015 <i>Short-Form McGill (3 meses) média (DP); p</i> Tramadol/paracetamol (n=151): 11,6 (10,3) Placebo (n=142): 13,3 (10,6); p= 0,021 Incapacidade: Roland moris (3 meses) média (DP); p Tramadol/paracetamol (n=151): 10,7 (6,3) Placebo (n=146): 11,6 (6,3); p= 0,023 Qualidade de vida: SF-36 (3 meses) média (DP); p



					<i>Componente físico:</i> Tramadol /paracetamol (n=145): 37,1 (10,5) Placebo (n=143): 36,7 (10,4); p=0,161 <i>Componente mental:</i> Tramadol /paracetamol (n=145): 51,5 (9,9) Placebo (n=143): 49,2 (10,4); p=0,008 Segurança <i>Incidência geral de EA: n (%)</i> Tramadol /paracetamol: 111 (68,9%) Placebo: 73 (46,5%) <i>Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol/paracetamol.</i> <i>EAs mais comuns:</i> Náusea: tramadol/paracetamol 21 (13,0); placebo 5 (3,2); p= 0,001 Sonolência: tramadol/paracetamol 20 (12,4); placebo 2 (1,3); p= <0,001 Constipação: tramadol/paracetamol 18 (11,2); placebo 8 (5, 1); p= 0,03 Dor de cabeça: tramadol/paracetamol 14 (8,7); placebo 6 (3,8); p=0,08 Boca seca: tramadol/paracetamol 13 (8,1); placebo 1 (0,6); p=0,001 Tontura: tramadol/paracetamol 12 (7,5); placebo 3 (1, 9); p=0,02 Prurido: tramadol/paracetamol 11 (6,8); placebo 2 (1,3); p=0,02 Fadiga: tramadol/paracetamol 11 (6,8); placebo 4 (2,5); p=0,06 Infecção do trato respiratório superior: tramadol/paracetamol 9 (5,6); placebo 12 (7,6); p=0,42

						Sinusite: tramadol/paracetamol 8 (5,0); placebo 5 (3,2); p= 0,49
Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. 2000¹¹³ ECR multicêntrico Fase 3 (<i>enrichment design</i>)	Dor lombar crônica grave o suficiente para necessitar de medicamentos por mais de três meses. N=254	Comprimido de tramadol (50 mg) (200 a 400 mg/dia) n=127 Placebo (comprimido 200 -400 mg) n=127 *A dose de ambos os grupos podia variar até 8 comprimidos ao dia.	Quatro semanas	Participantes fizeram uso de tramadol na fase inicial aberta de <i>washout</i>. Foram excluídos antes da randomização, pacientes que tiveram EAs graves ou que o medicamento foi ineficaz.	Alto risco	Intensidade da dor: END (0 a 10) n: média (DP); p Tramadol n=127: 3,5 (2,8) Placebo: n=127: 5,1 (3,0); p ≤ 0,001 McGill; p p=0,007 Incapacidade: Roland morris n: média (DP); p Tramadol n=127: 8,8 (6,2) Placebo n=127: 10,2 (6,2); p ≤ 0,001 Segurança Cinco dos 127 pacientes tratados com tramadol e 6/127 pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento durante a fase duplo-cega devido a um evento adverso. Náusea: tramadol: 11/127; Placebo: 3/127 Cefaleia: tramadol 6/127; Placebo: 4/127
Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. 2012¹¹⁴ ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica moderada a grave (END igual ou superior a quatro pontos, variando de 0 a 10) N=363	Comprimido de Tramadol ER (ER; 200 mg; ATC: N02AX02; T-long) n=118 Placebo (comprimido) n=122 *A dose de ambos os grupos foi de uma vez ao dia, à noite.	Quatro semanas	Participantes que faziam uso de medicamentos para dor, porém estavam insatisfeitos com o tratamento e descontinuaram todos os medicamentos antes da randomização.	Algumas preocupações	Intensidade da dor: <i>Escala Numérica de Dor (END variando de 0 a 10) média (DP);p</i> Tramadol ER (n=107): 3,9 (2,0) Placebo (n=110): 4,1 (2,0); p>0,05 <i>Redução categórica da dor ≥ 30%: n(%)</i> Tramadol 52 (48,6); Placebo 57 (51,8); p>0,05 <i>Redução categórica da dor ≥ 50%: n(%)</i> Tramadol 35 (32,7); Placebo 36 (32,7); p= 0,048 Incapacidade média (DP); p



					Tramadol n=107: 3,9 (1,9); Placebo n= 110: 4,1 (2,0); p>0,05 Qualidade de Vida: Short Form-12 (SF-12) média (DP); p Não houve diferença entre os grupos, p >0,05. Segurança <i>Incidência geral de EA: n (%)</i> Tramadol ER (n=53/116) 45,7% Vs. Placebo (n=28/120) 23,6% <i>Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol ER.</i> <i>EAs mais comuns:</i> Náusea Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 22 (19,0); p = 0,001 Tontura Placebo: 26 (7,3), Tramadol: 7 (6,0); p = 0,008 Fadiga Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 7 (6,0); p > 0,05 Vômito Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 13 (11,2); p = 0,001 Desconforto abdominal Placebo: 6 (5,0), Tramadol: 5 (4,3); p > 0,05 Constipação Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 5 (4,3); p > 0,05 As enzimas hepáticas aumentaram Placebo: 5 (4,2), Tramadol: 0 (-); p = 0,024 Hiperidrose Placebo: 0 (-), Tramadol: 4 (3,4); p = 0,043 Dor de cabeça Placebo: 2 (1,7), Tramadol: 4 (3,4); p > 0,05 Dispepsia Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 3 (2,6); p > 0,05

						Perda de eficácia Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 0 (-); $p > 0,05$ Boca seca Placebo: 2 (1,7), Tramadol: 2 (1,7); $p > 0,05$ <i>Descontinuação do tratamento devido a um evento adverso n(%)</i> Tramadol ER (n=22/116) 19,0% Vs. Placebo (n=14/120) 11,7%
Osteoartrite						
Caldwell et al, 2002¹¹⁵ ECR multicêntrico, paralelo, duplo cego, <i>double-dummy</i>, placebo controlado*	Pacientes ≥ 40 anos, com dor crônica por osteoartrite moderada a grave (EVA ≥ 40 mm <i>index joint</i>) que não obtiveram alívio adequado da dor com AINE e paracetamol N=295	I: Morfina LP Morfina LP 1x/dia manhã: n=73 Morfina LP 1x/dia noite: n=73 C: Morfina LC e Placebo Morfina LC 2x/dia: n=76 Placebo 2x/dia: n=73	Quatro semanas	42% da amostra (n=124) já havia sido tratada anteriormente com opioides	Alto risco de viés	WOMAC OA Index Pain (mínimos quadrados $\pm$ EP): Redução da dor em relação ao <i>baseline</i>: Morfina LP manhã: $-19,3 \pm 4,3$; 17% [$p < 0,05$ vs. placebo] Morfina LP noite: $-22,2 \pm 4,3$; 20% [$p < 0,05$ vs. placebo] Morfina LC: $-20,5 \pm 4,3$; 18% [$p < 0,05$ vs. placebo] Placebo: $-6,48 \pm 4,4$; 4% Overall Arthritis Pain Intensity (mínimos quadrados $\pm$ EP): Redução da dor em relação ao <i>baseline</i>: Morfina LP manhã: $-26,7 \pm 3,5$; 26% [$p = ns$ vs. placebo] Morfina LP noite: $-22,8 \pm 3,5$; 22% [$p = ns$ vs. placebo] Morfina LC: $-23,1 \pm 3,5$; 22% [$p = ns$ vs. placebo] Placebo: $-14,6 \pm 3,5$; 14% WOMAC escore rigidez: Alteração/Melhora em relação ao <i>baseline</i> (média $\pm$ EP): Morfina LP manhã: $-23,6 \pm 5,58$ Morfina LP noite: $-23,5 \pm 5,87$



					Morfina LC: $-20,5 \pm 5,56$ Placebo: $-15,7 \pm 6,05$ p=ns entre os grupos WOMAC escore função física Alteração/Melhora em relação ao <i>baseline</i> (média $\pm$ EP): Morfina LP manhã: $-207 \pm 40,7$; 18% Morfina LP noite: $-204 \pm 42,6$; 19% Morfina LC: $-181 \pm 40,1$; 14% Placebo: $-96,7 \pm 43,0$; 8% p=ns entre os grupos Incidência de EA: N= 197, 67% da amostra experimentou ao menos um EA • Constipação: Morfina LP (manhã) 36/73 [49%]; Morfina LP (noite) 29/73 [40%]; Morfina LC 22/76 [29%]; Placebo 3/73 [4%] • Náusea: Morfina LP (manhã) 15/73 [21%]; Morfina LP (noite) 23/73 [32%]; Morfina LC 20/76 [26%]; Placebo 7/73 [10%] • Sonolência: Morfina LP (manhã) 12/73 [16%]; Morfina LP (noite) 9/73 [12%]; Morfina LP 9/76 [12%]; Placebo 0/73 [0%] • Tontura: Morfina LP (manhã) 7/73 [10%]; Morfina LP (noite) 7/73 [10%]; Morfina LC 9/76 [12%]; Placebo 1/73 [1%] • Vômito: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 12/73 [16%]; Morfina LC 6/76 [8%]; Placebo 1/73 [1%] • Dor de cabeça: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 5/76 [7%]; Placebo 4/73 [6%]



						• Prurido: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 7/73 [10%]; Morfina LC 2/76 [3%]; Placebo 0/73 [0%] • Astenia: Morfina LP (manhã) 1/73 [1%]; Morfina LP (noite) 4/73 [6%]; Morfina LC 7/76 [9%]; Placebo 0/73 [0%] • Boca seca: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 2/76 [3%]; Placebo 1/73 [1%] • Dor: Morfina LP (manhã) 2/73 [3%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 4/76 [5%]; Placebo 1/73 [1%] • Diarreia: Morfina LP (manhã) 0/73 [0%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 1/76 [1%]; Placebo 4/73 [6%] Abandono do tratamento: Morfina LP (manhã): 27/73 Morfina LP (noite): 33/73 Morfina LC: 28/76 Placebo: 23/73 • Devido a EA: Morfina LP (manhã): n=17; Morfina LP (noite): n=18; Morfina LC: n=18; Placebo: n=5 • Falta de eficácia: Morfina LP (manhã): n=9; Morfina LP (noite): n=12; Morfina LC: n=8; Placebo: n=14 • Outros motivos: Morfina LP (manhã): n=1; Morfina LP (noite): n=3; Morfina LC: n=2; Placebo: n=4
Babul et al., 2004 ¹¹⁶ ECR paralelo,	Adultos ≥ 50 anos, com OA primária do joelho, classe funcional I-III, e	I: Tramadol ER (entre 100 a 400 mg) n=124 C: Placebo	12 semanas	NR	Alto risco de viés	WOMAC escore dor (0 a 500): Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 120,1 (valor de <i>baseline</i>: 334,5) Placebo: 69,0 (valor de <i>baseline</i>: 336,3)

duplo-cego, placebo controlado	pontuação EVA $\geq$ 40 mm <i>index joint</i> N=246	n=122				WOMAC escore rigidez (0 a 200): Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 48,9 (valor de <i>baseline</i>: 142,9) Placebo: 27,3 (valor de <i>baseline</i>: 143,7) WOMAC escore função física (0 a 1700): Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 407,0 (valor de <i>baseline</i>: 1158,7) Placebo: 208,5 (valor de <i>baseline</i>: 1143,1) Avaliação geral pelo paciente – <i>Patient global assessment</i> (0 a 100): Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 28,2 (valor de <i>baseline</i>: 71,5) Placebo: 16,1 (valor de <i>baseline</i>: 71,5) Qualidade do sono - <i>Inventário de Sono de Dor Crônica (CPSI)</i>: Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 14,8 (valor de <i>baseline</i>: 45,5) Placebo: 8,4 (valor de <i>baseline</i>: 46,0) Incidência de EA: Tramadol ER: 79,0% vs. Placebo: 63,9%, p=0.011 • Tontura: tramadol ER 33%; placebo 12% • Náusea: tramadol ER 24%; placebo 8% • Constipação: tramadol ER 26%; placebo 6% • Cefaleia: tramadol ER 15%; placebo 16% • Sonolência: tramadol ER 8%; placebo 2% • Vômitos: tramadol ER 7%; placebo 0% • Prurido: tramadol ER 7%; placebo 2% • Fraqueza: tramadol ER 1%; placebo 0% • Sudorese aumentada: tramadol ER 4%; placebo 0%

						• Dispepsia: tramadol ER 2%; placebo 3% • Boca seca: tramadol ER 3%; placebo 1% • Diarreia: tramadol ER 10%; placebo 4%
Burch et al., 2007¹¹⁷ ECR multicêntrico, paralelo, duplo-cego*	Adultos entre 40 a 80 anos com dor devido à OA do joelho, em uso nos últimos 30 dias de AINE ou tramadol, com pontuação PI-NRS ≥ 4 após <i>washout</i> dos fármacos acima e aumento ≥ 2 pontos na escala N=646	I: Tramadol Contramid OAD (entre 100 a 300 mg) N= 432 C: placebo N=214	12 semanas	Analgésicos, anti-inflamatórios e medicamentos para tratar distúrbios cardíacos, tomados por porcentagens semelhantes nos dois grupos	Algumas preocupações	Escala Numérica de Dor (END) Redução de dor (melhora média absoluta): Tramadol Contramid® OAD: 3.03 ± 2.12 [IC95%: 2.82; 3.24] Placebo: 2.29 ± 1.97 [IC95%: 2.02; 2.57] Redução média absoluta entre os grupos: -0.70 [IC95%: -1.02; -0.38] $P < 0,001$ Impressão Global de Melhora segundo o Médico Tramadol Contramid® OAD: 80% vs. placebo: 69%, $P = 0,0042$ Incidência de EA: • Náusea: Tramadol Contramid® OAD 66/432 (15,3%); Placebo 12/214 (5,6%) • Constipação: Tramadol Contramid® OAD 61/432 (14,1%); Placebo 9/214 (4,2%) • Tontura/Vertigem: Tramadol Contramid® OAD 42/432 (9,7%); Placebo 8/214 (3,7%) • Sonolência: Tramadol Contramid OAD 29/432 (6,7%); Placebo 8/214 (3,7%) EA graves: N = 11 Tramadol Contramid® OAD: n=10 3 EA possivelmente relacionados ao tratamento e 7 EA não relacionados Placebo: n=1 (EA não relacionado)
Fleischmann et al., 2001¹¹⁸	Pacientes entre 35 e 75 anos com OA de joelho	I: Tramadol (200 a 400 mg/dia) N=63	13 semanas	Analgésicos	Algumas preocupações	Pontuação Likert de dor: • Intensidade (média do escore final $\pm$ DP):

ECR duplo-cego, placebo controlado Contexto: ambulatorial	sintomática, há ≥1 ano, com dor moderada (intensidade ≥ 2, numa escala de 4 pontos), que usaram AINE por < três meses e estivessem em boa condição de saúde N=129	C: Placebo N=66		Houve uma fase de <i>washout</i> prévia de 10 dias	Tramadol: 2.10 ± 1.06 (escore inicial: 2,71 ± 0,63); redução: 15% Placebo: 2.48 ± 1.13; p=0.082 (escore inicial: 2,85 ± 0,68) P=0.045 - Alívio da dor (média do escore final ± DP): Tramadol: 0.43 ± 1.72 Placebo: -0.57 ± 1.92 p=0.004 WOMAC escore dor Média do escore final ± DP: Tramadol: 3.92 ± 2.12 vs. Placebo: 4.89 ± 2.34; p=0.012 WOMAC escore rigidez Média do escore final ± DP: Tramadol: 4.70 ± 2.28 vs. Placebo: 5.55 ± 2.43; p=0.028 WOMAC escore função física Média do escore final ± DP: Tramadol: 4.19 ± 2.06 X Placebo: 4.92 ± 2.29; p=0.033 Avaliação geral Média do escore final ± DP: - Paciente: Tramadol: 0.10 ± 1.41 vs. Placebo: -0.44 ± 1.30; p=0.038 - Investigador: 0.35 ± 1.89 vs. Placebo: -0.42 ± 1.12; p=0.001 Incidência de EA: - Náusea: Tramadol 11/63 (17,5%) vs. Placebo 2/66 (3,0%)



						• Constipação: Tramadol 8/63 (12,7%) vs. Placebo 0 • Tontura: Tramadol 6/63 (9,5%) vs. Placebo 2/66 (3,0%) • Prurido: Tramadol 6/63 (9,5%) vs. Placebo 0 • Dor de cabeça: Tramadol 5/63 (7,9%) vs. Placebo 0 EA graves: Tramadol: n=0 X Placebo: n=2 Abandono do tratamento: • Devido a EA: Tramadol: n=14 vs. placebo: n=10 • Falta de eficácia: Tramadol: n=26 (41,3%) vs. placebo: n=43 (65,2%) • Opção do paciente: Tramadol: n=10 vs. placebo: n=11
Gana et al., 2006¹¹⁹ e Kosinski et al., 2007¹²⁰ ECR, duplo-cego, paralelo, placebo-controlado (1 estudo, 2 publicações)	Adultos entre 18 a 74 anos com OA de joelho/quadril, classe funcional I-III, com dor de intensidade $\geq$ 40mm EVA (após <i>washout</i>: 2 a 7 dias) em uso de paracetamol, AINE ou opioide nos últimos 75 a 90 dias N=1020	I: Tramadol ER 100 mg, n=202; Tramadol ER 200 mg, n=201; Tramadol ER 300 mg, n=201; Tramadol ER 400 mg, n=202 C: placebo n= 205	12 semanas	Paracetamol, AINE, opioide (ou qualquer combinação desses agentes)	Algumas preocupações	EVA (0 a 100) escore de dor • Alteração escore de dor, Média $\pm$ DP: Tramadol ER 100 mg: $-30,0 \pm 29,6$; $p < 0.01$ vs placebo Tramadol ER 200 mg: $-31,3 \pm 29,8$; $p < 0.01$ vs placebo Tramadol ER 300 mg: $-30,7 \pm 27,7$; $p < 0.01$ vs placebo Tramadol ER 400 mg: $-29,7 \pm 28,7$; $p < 0.01$ vs placebo Tramadol ER (todas as doses): $-30,4 \pm 28,9$; $p < 0.01$ vs placebo Placebo: $-21,5 \pm 27,6$ • Razão (Tramadol ER/placebo): Tramadol ER 100 mg: 1,40 Tramadol ER 200 mg: 1,46 Tramadol ER 300 mg: 1,43



	1011 receberam ≥1 dose dos tratamentos					Tramadol ER 400 mg: 1,38 Tramadol ER (tds as doses): 1,41 • Redução algica ≥ 30%, n (%), OR vs. placebo: Tramadol ER 100 mg: 113 (55,9); p < 0.05 vs placebo; OR 1,87 Tramadol ER 200 mg: 115 (57,5); p < 0.05 vs placebo; OR 1,99 Tramadol ER 300 mg: 121 (60,2); p < 0.05 vs placebo; OR 2,22 Tramadol ER 400 mg: 110 (54,7); p < 0.05 vs placebo; OR 1,78 Tramadol ER (todas doses): 459 (57,1); p < 0.05 vs placebo; OR 1,95 Placebo: 83 (40.5) WOMAC escore dor (0 a 500) Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: Tramadol ER 100 mg: 107,2 ± 8,6, p ≤ 0,01 vs. Placebo Tramadol ER 200 mg: 111,5 ± 8,7, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300 mg: 103,9 ± 8,7, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 400 mg: 107,8 ± 8,7, p ≤ 0,01 vs. Placebo Placebo: 74,2 ± 8,5 Arthritis pain intensity - Index joint (0 a 100): Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: Tramadol ER 100 mg: 27,8 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. Placebo Tramadol ER 200 mg: 29,9 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300 mg: 30,21 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400 mg: 28,0 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. Placebo Placebo: 20.2 ± 2.0



						WOMAC escore rigidez (0 a 200) Variação média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: Tramadol ER 100 mg: $43,0 \pm 3,8$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Tramadol ER 200 mg: $46,8 \pm 3,8$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $48,0 \pm 3,8$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $45,0 \pm 3,8$, $p \leq 0,05$ vs. Placebo Placebo: $32,2 \pm 3,7$ WOMAC escore função física (0 a 1700) Variação média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: Tramadol ER 100 mg: $331,7 \pm 28,5$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Tramadol ER 200 mg: $350,2 \pm 29,0$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $336,1 \pm 28,8$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $329,8 \pm 28,8$, $p \leq 0,05$ vs. Placebo Placebo: $234,3 \pm 28,1$ Avaliação geral da atividade da doença (0 a 100) Variação média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: 15. Paciente: Tramadol ER 100 mg: $21,3 \pm 1,9$, $p=ns$ vs. placebo Tramadol ER 200 mg: $21,8 \pm 2,0$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $23,5 \pm 2,0$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $20,8 \pm 2,0$, $p=ns$ vs. placebo Placebo: $16,2 \pm 1,9$ 16. Médico: Tramadol ER 100 mg: $22,9 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$ vs. placebo



					Tramadol ER 200 mg: $22,4 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $23,8 \pm 1,9$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $22,9 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Placebo: $17,2 \pm 1,9$ Qualidade de vida - SF-36 (0 a 100) Variação média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: 17. Componente físico Tramadol ER 100 mg: $3,6 \pm 0,6$ Tramadol ER 200 mg: $3,9 \pm 0,6$ Tramadol ER 300 mg: $3,6 \pm 0,6$ Tramadol ER 400 mg: $3,2 \pm 0,6$ Placebo: $2,4 \pm 0,6$ p geral=0,403 18. Componente mental Tramadol ER 100 mg: $1,1 \pm 0,6$ Tramadol ER 200 mg: $0,6 \pm 0,6$ Tramadol ER 300 mg: $-0,7 \pm 0,6$ Tramadol ER 400 mg: $-0,5 \pm 0,6$ Placebo: $-0,3 \pm 0,6$ p geral=0,100 Problemas do sono Melhora no Índice de Problemas do Sono (média $\pm$ DP) segundo categorias de melhora da dor: 19. < 0% melhora da dor: $-0,6 \pm 22,3$; n=114 (11,3%) 20. 0–29% melhora da dor: $8,7 \pm 21,7$, $p < 0,05$ (vs. <i>baseline</i>); n=353 (35,0%) 21. 30–69% melhora da dor: $25,0 \pm 25,2$, $p < 0,05$ (vs. <i>baseline</i>); n=258 (25,6%)



						22. $\geq 70\%$ melhora da dor: $37,5 \pm 27,2$, $p < 0,05$ (vs. <i>baseline</i>); $n=284$ (28,1%) Incidência de EA: Tramadol ER 100 mg: 71,3% Tramadol ER 200 mg: 73,1% Tramadol ER 300 mg: 76,1% Tramadol ER 400 mg: 84,2% Tramadol ER (todas as doses): 76,2% Placebo: 55,6 % 23. Constipação: 12/201 (5,9%) placebo X 26/202 (12,9%) 100 mg X 33/201 (16,4%) 200 mg X 45/201 (22,4%) 300 mg X 60/202 (29,7%); $p < 0.001$ 24. Tontura: 13/201 (6,3%) placebo X 34/202 (16,8%) 100 mg X 37/201 (18,4%) 200 mg X 41/201 (20,4%) 300 mg X 57/202 (28,2%); $p < 0.001$ 25. Náusea: 15/201 (7,3%) placebo X 30/202 (14,9%) 100 mg X 47/201 (23,4%) 200 mg X 49/201 (24,4%) 300 mg X 52/202 (25,7%); $p < 0.001$ 26. Sonolência: 5/201 (2,4%) placebo X 17/202 (8,4%) 100 mg X 21/201 (10,4%) 200 mg X 18/201 (9,0%) 300 mg X 41/202 (20,3%); $p < 0.001$ 27. Dor de cabeça: 17/201 (8,3%) placebo X 29/202 (14,4%) 100 mg X 30/201 (14,9%) 200 mg X 21/201 (10,4%) 300 mg X 32/202 (15,8%); $p = 0.104$ 28. Rubor: 11/201 (5,4%) placebo X 18/202 (8,9%) 100 mg X 20/201 (10%) 200 mg X 19/201 (9,5%) 300 mg X 32/202 (15,8%); $p = 0.011$ 29. Prurido: 3/201 (1,5%) placebo X 12/202 (5,9%) 100 mg X 16/201 (8,0%) 200 mg X 13/201 (6,5%) 300 mg X 24/202 (11,9%); $p = 0.001$



						30. Insônia: 7/201 (3,4%) placebo X 16/202 (7,9%) 100mg X 13/201 (6,5%) 200 mg X 17/201 (8,5%) 300 mg X 23/202 (11,4%); p=0.042 31. Vômito: 6/201 (2,9%) placebo X 11/202 (5,4%) 100 mg X 15/201 (7,5%) 200 mg X 14/201 (7,0%) 300 mg X 19/202 (9,4%); p=0.094 32. Boca seca: 2/201 (1,0%) placebo X 11/202 (5,4%) 100 mg X 13/201 (6,5%) 200 mg X 22/201 (10,9%) 300 mg X 18/202 (8,9%); p<0.001 33. Fadiga: 2/201 (1,0%) placebo X 9/202 (4,5%) 100 mg X 11/201 (5,5%) 200 mg X 13/201 (6,5%) 300 mg X 13/202 (6,4%); p=0.054 EA graves: N=126 (12,5%) • ≥1 EA sério: tramadol ER 100 mg 1,5% vs. tramadol ER 200 mg 2,0% vs. Tramadol ER 300 mg 1,5% vs. tramadol ER 400 mg 3,0% vs. placebo 1,0% • Morte: Tramadol ER 100 mg 0 X Tramadol ER 200 mg 0 X Tramadol ER 300 mg 0 X Tramadol ER 400 mg 0 vs. placebo 0 Abandono do tratamento: Placebo: 90/205 [EA: n=21, falta eficácia: n=46, opção paciente: n=9, outros: n=14] Tramadol ER 100 mg: 82/203 [EA: n=29, falta eficácia: n=31, opção paciente: n=11, outros: n=11] Tramadol ER 200 mg: 85/203 [EA: n=40, falta eficácia: n=29, opção paciente: n=6, outros: n=10] Tramadol ER 300 mg: 97/204 [EA: n=54, falta eficácia: n=18, opção paciente: n=14, outros: n=11] Tramadol ER 400 mg: 99/205 [EA: n=60, falta eficácia: n=23, opção paciente: n=8, outros: n=8]

Malonne e Coffiner, 2004¹²¹ ECR paralelo, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado	Pacientes entre 45 e 80 anos com OA de quadril/joelho, dor ≥ 35 mm (EVA), desconforto funcional ≥ 4 (Índice de Lequesne) e evolução dos sintomas há 6 meses, exigindo tratamento regular com analgésicos ou AINE ≥ 1 mês n=230	I: Tramadol LP N=111 C: Placebo N=119	14 dias	Analgésicos ou AINE	Alto risco de viés	EVA (0 a 100 mm) escore de dor: Redução média da intensidade: Tramadol LP: 24,3 mm vs. placebo: 15,5 mm (P = 0,010) Função física - Lequesne Functional Discomfort Index: No dia 7: Tramadol LP vs. placebo (P = 0,014) No dia 14: Tramadol LP vs. placebo (P = NS) Avaliação global de eficácia - Paciente: Melhora no 14º dia: Tramadol LP: 77,6% (n=66) vs. Placebo: 59,8% (n=67); p=ns Subgrupo [pacientes que não usaram medicamento de resgate]: Tramadol LP 90,2% (46/51) vs. placebo 78,0% (32/41); p=ns - Investigador: Melhora muito boa/boa: Tramadol LP 61,2% (n=52) vs. placebo 30,4% (n=34); p<0,001 Subgrupo [pacientes que não usaram medicamento de resgate: Tramadol LP: 68,6% (35/51)] vs. placebo: 46,3% (19/41), p=ns Taxas de resposta e uso de medicamento de resgate Respondentes: Tramadol LP: 64,7% [n=55] vs. placebo: 50,0% [n=56]; p = 0,039 Respondentes que não tomaram medicamento de resgate: Tramadol LP 60,0% [n=51] vs. placebo 36,6% [n=41]; p = 0,001 Incidência EA: N= 164, Tramadol LP: n=131 vs. Placebo: n=33



						EA relacionados ao tratamento: Tramadol LR n=124 vs. Placebo n=20 Pacientes ≥ 1 EA: Tramadol LP: 45,0% (n=50) vs. Placebo: 19,3% (n=23); $p < 0,001$ • Náusea: Tramadol LP 22,5% [25] vs Placebo 6,7% [8] • Vômito: Tramadol LP 17,1% [19] vs Placebo 0,8% [1] • Sonolência: Tramadol LP 11,7% [13] vs Placebo 0% [0] • Constipação: Tramadol LP 9,9% (11) vs. Placebo 1,7% (2) • Tontura: Tramadol LP 8,1% (9) vs. Placebo 1,7% (2) • Astenia: Tramadol LP 6,3% (7) vs. Placebo 0% (0) • Dor de cabeça: Tramadol LP 4,5% (5) vs. Placebo 3,4% (4) • Mal-estar: Tramadol LP 4,5% (5) vs. Placebo 0,8% (1) • Aumento de suor: Tramadol LP 2,7% (3) vs. Placebo 0% (0) • Sentimento de embriaguez: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Dor epigástrica: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Azia: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Diarreia: Tramadol LP 0,9% (1) vs. Placebo 1,7% (2) EA graves: Tramadol LP n=37 vs. Placebo n=1 Abandono do tratamento:

						Devido a EA: Tramadol LP 21,6% (n=24) vs. Placebo 1,7% (n=2)
Emkey et al., 2004 ¹²² ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado	Indivíduos com OA de joelho/quadril sintomática há ≥1 ano, com dor moderada [pontuação EVA ≥50/100 mm] apesar do tratamento com Celecoxibe (≥200 mg/dia) ou Rofecoxibe (≥25 mg/dia) por mínimo 2 semanas N=306	I: Tramadol/APAP n=153 C: Placebo n=153	13 semanas	Celecoxibe: 56,5%; Rofecoxibe: 43,5%	Algumas preocupações	EVA (0 a 100 mm) escore de dor: - Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 41.5 mm ± 26.00 (escore médio inicial: 69.0 mm ± 12.52) Placebo: 48.3 mm ± 26.63 (escore médio inicial: 69.5 mm ± 13.17) p= 0.025 - Redução média: Tramadol/APAP: -27.5 mm Placebo: -21.2 mm - Redução categórica (≥30% no alívio da dor): Tramadol/APAP: 59,5% vs. Placebo: 47,7% p = 0.029 Pontuação Likert de dor (média ± DP): Tramadol/APAP 2.0 ± 1.18 Placebo 1.6 ± 1.21; p=0.002 WOMAC escore dor: Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 3,8 ± 1,91 (escore médio inicial: 5,4 ± 1,42) Placebo: 4,2 ± 1,84 (escore médio inicial: 5,7 ± 1,59) p=0,263 WOMAC escore rigidez: Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 4.4 ± 2.05 (escore médio inicial: 6.0 ± 1.65) Placebo: 4.9 ± 1.92 (escore médio inicial: 6.3 ± 1.77) p=0.056 WOMAC score função física:



					Escore final (média $\pm$ DP): Tramadol/APAP: 3.9 ± 1.84 (escore médio inicial: 5.6 ± 1.51) Placebo: 4.5 ± 1.86 (escore médio inicial: 5.9 ± 1.53) $p=0.049$ Avaliação geral - Likert scale (média $\pm$ DP): - Paciente: Tramadol/APAP: 0.8 ± 1.08 vs. Placebo: 0.4 ± 1.19; $p=0.005$ - Investigador: Tramadol/APAP: 0.8 ± 1.07 vs. Placebo: 0.4 ± 1.19; $p=0.001$ Qualidade de vida - SF-36: <i>Role-physical</i> - Escore final (média $\pm$ DP): Tramadol/APAP: 46.8 ± 40.96 (escore médio inicial: 24.4 ± 32.73) Placebo: 35.6 ± 37.46 (escore médio inicial: 22.0 ± 32.75) $p=0.010$ - Resumo do componente físico - Escore final (média $\pm$ DP): Tramadol/APAP: 34.0 ± 10.23 (escore médio inicial: 28.4 ± 7.52) Placebo: 32.6 ± 8.78 (escore médio inicial: 27.8 ± 6.71) $p=0.276$ - Resumo do componente mental - Escore final (média $\pm$ DP): Tramadol/APAP: 53.5 ± 10.09 (escore médio inicial: 52.6 ± 10.35) Placebo: 52.6 ± 11.02 (escore médio inicial: 51.6 ± 10.89) $p=0.579$ Incidência de EA:



						• Sonolência: Tramadol/APAP: 10/153 (6,5%); Placebo: 1/153 (0,7%) • Náusea: Tramadol/APAP: 7/153 (4,6%); Placebo: 1/153 (0,7%) • Constipação: Tramadol/APAP: 5/153 (3,3%); Placebo: 0 • Fadiga: Tramadol/APAP: 4/153 (2,6%); Placebo: 0 • Vômito: Tramadol/APAP: 2/153 (1,3%); Placebo: 0 • Tontura: Tramadol/APAP: 1/153 (0,7%); Placebo: 2/153 (1,3%) Abandono do tratamento: Tramadol/APAP: 13,1% Placebo: 3,9% • Falta de eficácia: Tramadol/APAP: 13/153 (8,5%) vs. Placebo: 26/153 (17,0%); p=0.029
Lee et al., 2006¹²³ ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado	Indivíduos com AR sintomática há mais de 6 meses, pontuação ≥ 40 mm na EVA, e que estavam em uso (≥ 30 dias) de AINE ou DMARD	I: tramadol/APAP C: placebo	Uma semana	DMARD, n (%): Tramadol/APAP: 189 (94,0) Placebo: 61 (92,4) Glicocorticoides, n (%): Tramadol/APAP: 137 (68,2) Placebo: 39 (59,1)	Algumas preocupações	EVA score de dor: • Intensidade da dor diária ao longo de 1 semana, média $\pm$ (DP): Tramadol/APAP [n=182]: 47.23 (19.96) vs. Placebo [n=65]: 53.81 (16.59); p=0.018 • Alívio da dor em 1 semana, média $\pm$ (DP) numa escala de 6 pontos: Tramadol/APAP [n=183]: 1.04 (0.89) vs. Placebo [n=65]: 0.78 (0.80) Avaliação da função física (HAQ) • Atividades diárias comuns: 1,75 (0,97) vs. 1,89 (0,94); p= 0,330 • Comer: 1,01 (0,95) vs. 1,16 (0,88); p= 0,293 • Andar: 0.77 (0.79) vs. 0.92 (0.75); p= 0.190 • Higiene: 0,91 (0,81) vs. 0,87 (0,87); p= 0,787



						• Curativos e cuidados: I: 0,66 (0,70) vs P: 0,71 (0,66); p= 0,613 • Alcance: 1,05 (0,98) vs. 1,10 (0,89); p=0,751 • <i>Arising</i>: 0,84 (0,77) vs. 0,87 (0,81); p= 0,801 • <i>Grip</i>: 1,14 (0,97) vs. 1,16 (0,95); p= 0,882 Avaliação geral pela EVA de 100 mm, média ± (DP): • Sujeitos: Tramadol/APAP [n= 160]: 0,59 (0,72) vs. Placebo [n=63]: 0,29 (0,77); p=0,006 • Investigadores: Tramadol/APAP [n=160]: 0,58 (0,74) vs. Placebo [n=63]: 0,27 (0,68); p=0,005 Incidência EA: N pacientes: 133 Tramadol/APAP: 57,6% vs. Placebo: 22,4%; p <0,001; 213 eventos relacionados a tramadol/APAP: náusea (34,1%), tontura (20,0%) e vômito (15,6%) EA graves: Tramadol/APAP: n=1 vs. Placebo: n=0 Abandono do tratamento Tramadol/APAP: n=41 vs. Placebo: n=3 • Alívio insuficiente da dor: I: n = 1 vs. P: n=1 • Devido a EA¹: Tramadol/APAP: n = 39 (19%) vs. Placebo: n = 2 (3%); P = 0,001 ¹Náuseas (n = 21), Tonturas (n = 5), Vômitos (n = 5), Dor abdominal (n=2), Dor de cabeça (n = 2), Anorexia (n=1), Dor no peito (n=1), Sonolência (n=1) e Infecção respiratória superior (n = 1)
DeLemos BP, Xiang J, 2011 ¹²⁴	Osteoartrite de joelho/quadril,	Placebo, n= 202	12 semanas	Os participantes faziam uso de	Algumas preocupações	Intensidade da dor:

ECR multicêntrico Fase 3	confirmada radiologicamente, com dor moderada ou intensa (acima de 40 mm de 0-100). N= 1001	três comprimidos placebo e uma cápsula placebo uma vez ao dia. Tramadol ER 100, n= 202 um comprimido tramadol ER 100 mg, dois comprimidos placebo e uma cápsula placebo uma vez ao dia. Tramadol ER 200, n= 203 100 mg de tramadol ER nos dias um a quatro e 200 mg (dois comprimidos de tramadol ER, um comprimido placebo e uma cápsula placebo) depois disso Tramadol ER 300, n= 201 100 mg de tramadol ER nos dias um a quatro 200 mg (como acima) nos dias cinco a nove e 300 mg (três comprimidos tramadol ER e uma cápsula placebo) depois disso		medicamento analgésico, porém foram submetidos a um período de <i>washout</i> de dois a sete dias antes da intervenção do estudo	<i>EVA diário de dor (0 -100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> Placebo: 16,5 (1,9) Tramadol ER 100: 16,7 (1,8) Tramadol ER 200: 21,6 (1,8)* Tramadol ER 300: 25,7 (1,8)* <i>WOMAC dor (0 -100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> Placebo: 94,9 (8,9) Tramadol ER 100: 82,5 (8,9) Tramadol ER 200: 90,4 (8,9) Tramadol ER 300: 117,8 (8,9) Incapacidade: <i>WOMAC função (0 -1700) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> Placebo: 290,1 (29,1) Tramadol ER 100: 272,3 (29,0) Tramadol ER 200: 271,0 (29,1) Tramadol ER 300: 357,2 (29,0) Qualidade de vida: <i>SF-36 - (0 a 100) média (DP); Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> <u>Componente físico:</u> Placebo: 20,3 (0,6) Tramadol ER 100: 20,3 (0,6) Tramadol ER 200: 20,3 (0,6) Tramadol ER 300: 20,9 (0,6)



						<u>Componente mental:</u> Placebo: -3,0 (0,6) Tramadol ER 100: -2,8 (0,6) Tramadol ER 200: -3,1 (0,6) Tramadol ER 300: -3,5 (0,6) <u>Avaliação global:</u> <i>Patient global assessment (0 - 100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> Placebo: 20,2 (2,0) Tramadol ER 100: 18,8 (2,0) Tramadol ER 200: 20,6 (2,0) Tramadol ER 300: 26,4 (2,0) <u>Qualidade do sono:</u> <i>Overall quality of sleep (0 - 100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas</i> Placebo: -8,6 (2,1) Tramadol ER 100: -11,7 (2,0) Tramadol ER 200: -10,9 (2,0) Tramadol ER 300: -15,6 (2,0)* <u>Segurança</u> <i>Incidência geral de EAs: %</i> Placebo: 120/200= 60,0% Tramadol ER 100: 127/201= 63,2% Tramadol ER 200: 149/199= 74,9% Tramadol ER 300: 144/199= 72,4% <i>EAs comuns</i>



					Náusea: Placebo 17 (8,5); Tramadol ER 100 31 (15,4); Tramadol ER 200 41 (20,6); Tramadol ER 300 52 (26,1) Tontura: Placebo 15 (7,5); Tramadol ER 100 30 (14,9); Tramadol ER 200 45 (22,6); Tramadol ER 300 48 (24,1) Constipação: Placebo 5 (2,5); Tramadol ER 100: 23 (11,4); Tramadol ER 200: 35 (17,6); Tramadol ER 300: 40 (20,1) Dor de cabeça: Placebo 26 (13,0); Tramadol ER 100 21 (10,4); Tramadol ER 200: 31 (15,6); Tramadol ER 300: 25 (12,6) Diarreia: Placebo 12 (6,0); Tramadol ER 100 8 (4,0); Tramadol ER 200: 15 (7,5); Tramadol ER 300 20 (10,1) Vômito: Placebo 5 (2,5); Tramadol ER 100 9 (4,5); Tramadol ER 200: 14 (7,0); Tramadol ER 300 20 (10,1) Insônia: Placebo 6 (3,0); Tramadol ER 100) 10 (5,0); Tramadol ER 200: 20 (10,1); Tramadol ER 300 19 (9,5) Boca seca: Placebo 4 (2,0); Tramadol ER 100 9 (4,5); Tramadol ER 200: 16 (8,0); Tramadol ER 300 17 (8,5) Sonolência: Placebo 2 (1,0); Tramadol ER 100 16 (8,0); Tramadol ER 200: 24 (12,1); Tramadol ER 300 11 (5,5) Infecção do trato respiratório superior: Placebo 10 (5,0); Tramadol ER 100: 9 (4,5); Tramadol ER 200: 6 (3,0); Tramadol ER 300: 7 (3,5) <i>EAs graves: %</i> Placebo: 7,0% Tramadol ER 100: 8,5% Tramadol ER 200: 16,6% Tramadol ER 300: 16,6%

						<i>Não houve mortes</i>
Peloso, P. M. and Bellamy, N. 2000¹²⁵ ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de joelho/quadril, confirmada radiologicamente, com pelo menos grau II de severidade da OA e dor moderada N=103	Comprimido de codeína de liberação controlada (Codeína Contin – 100 mg) N= 51 Comprimido placebo N= 52 *A dose de ambos os grupos variou de um a dois comprimidos a cada 12 horas.	Quatro semanas	Os participantes faziam uso de medicamento analgésico, porém foram submetidos ao período de <i>washout</i> de dois a sete dias antes da intervenção do estudo. Os pacientes podiam continuar com uso de paracetamol 650 mg em até três vezes ao dia.	Alto risco	Intensidade da dor: <i>WOMAC dor (0-500 mm) média (DP) em 4 semanas; p</i> Codeína CR: 145,4 (101,3) Placebo: 221,3 (118,7); p< 0,001 <i>EVA nas últimas 24h (0-100) média (DP) em 4 semanas; p</i> Codeína: 32,5 (21,4) Placebo: 47,7 (24,7); p< 0,001 <i>EVA na última semana (0-100) média (DP) em 4 semanas; p</i> Codeína: 29,4 (20,9) Placebo: 47,8 (25,6); p< 0,001 Incapacidade: WOMAC função (0 -1700 mm) média (DP) em 4 semanas; p Codeína: 456,2 (316,2) Placebo: 687,5 (415,5); p< 0,001 WOMAC rigidez (0 -200mm) média (DP) em 4 semanas; p Codeína: 66,2 (46,3) Placebo: 87,1 (52,8); p= 0,003 Avaliação global: <i>Patient global assessment (0-7) média (DP) em 4 semanas; p</i> Codeína: 2,1 (0,9) Placebo: 0,9 (1,0); p< 0,001

						Dificuldade para dormir (0-100) média (DP) em 4 semanas; p Codeína: 11,2 (21,2) Placebo: 23,8 (25,5); p= 0,02 Segurança <i>Incidência geral: %</i> Codeína CR: 82% Placebo: 58% <i>EAs comuns: n (%)</i> Constipação: Codeína CR: 49%; Placebo: 11% Sonolência: Codeína CR: 39%; Placebo: 10% Tontura: Codeína CR: 33%; Placebo: 8% <i>Descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso n (%)</i> Codeína CR: 15/51= 29,4% Placebo: 4/52= 7,8%
Silverfield, J. C. and Kamin, M. and Wu, S. C. 2002 ¹²⁶ ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de quadril ou joelho, sintomática por pelo menos 1 ano e com agudização da dor nos últimos dias (EVA acima de 50 mm de 0-100) N= 308	Comprimido de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg N= 197 Comprimido placebo N= 111 *A dose de ambos os grupos podia variar entre quatro a oito comprimidos ao dia.	10 dias	Todos os participantes faziam uso de AINEs ou inibidores seletivos da COX-2 com dose estável por 30 dias. Ao longo do estudo, os pacientes continuaram a terapia com AINEs ou	Algumas preocupações	Dor: <i>Intensidade da dor (0 nenhuma a 3 grave), média em 1 a 5 dias; p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 1,4 Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 <i>Intensidade da dor (0 nenhuma a 3 grave), média em 10 dias; p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 1,3 Placebo n=109: 1,6; p< 0,001 <i>Alívio da dor (-1 muito pior a 4 alívio completo), média em 1 a 5 dias; p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 2,1



				inibidores seletivos da COX-2 na dose usada antes da entrada no estudo.	Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 <i>Alívio da dor (-1 muito pior a 4 alívio completo), média em 10 dias; p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 2,1 Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 <i>WOMAC dor (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p</i> Tramadol/paracetamol n=192: 3,41 (1,82) Placebo n=110: 4,00 (1,91); p= 0,004 Incapacidade: <i>WOMAC função (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 3,77 (1,76) Placebo n=109: 4,16 (1,82); p= 0,013 <i>WOMAC rigidez (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p</i> Tramadol/paracetamol n=193: 4,25 (2,08) Placebo n=110: 4,59 (1,99); p= 0,100 Melhora global: <i>Patient global assessment of clinical effectiveness, escala categórica</i> <i>Tramadol/paracetamol (%) Vs. Placebo (%)</i> <i>Muito pior: 4% Vs. 7%</i> <i>Pior: 2,1% Vs. 4,5%</i> <i>Sem mudança: 13,3% Vs. 31,8%</i> <i>bem: 45,6% Vs. 37,3%</i> <i>Muito bem: 35,4% Vs. 19,1%</i> Segurança: <i>Incidência geral: %</i>



						Tramadol/paracetamol: 88/197= 44,7% Placebo: 26/111= 23,4% <i>EAs comuns: n (%)</i> Náusea - Tramadol/paracetamol: 34 (17,3); Placebo: 4 (3,6) Tontura - Tramadol/paracetamol: 23 (11,7); Placebo: 5 (4,5) Vômito - Tramadol/paracetamol: 18 (9,1); Placebo: 2 (1,8) Sonolência - Tramadol/paracetamol: 14 (7,1); Placebo: 2 (1,8) Prurido - Tramadol/paracetamol: 12 (6,1); Placebo: 1 (0,9) Constipação - Tramadol/paracetamol: 9 (4,6); Placebo: 4 (3,6) <i>Descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso n(%)</i> Tramadol/paracetamol: 25 (12,7%) Placebo: 6 (5,4%)
Dor mista (Dor lombar + OA)						
Mullican, W. S., 2001 ¹²⁷ ECR multicêntrico Fase 3	Adultos (> 18 anos) em boas condições de saúde, com dor crônica não maligna (dor lombar, por OA ou ambas) leve a moderada, persistente por > seis meses	Tramadol 37,5 mg/Paracetamol 325 mg (comprimido combinado) n= 309 Codeína 30 mg/Paracetamol 300 mg (comprimido combinado) n= 153	Quatro semanas	NR	Alto risco	Pontuação Likert de dor: - Alívio da dor (escore total 0: nenhum alívio a 24: alívio completo), média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 9,9 (6,14) COD/APAP: 10,1 (6,19) Diferença (IC95%): -0,4 (-1,15 a 0,35) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 11,9 (5,83) COD/APAP: 11,6 (6,24) Diferença (IC95%): 0,5 (-0,48 a 1,28) - Alívio máximo da dor¹, média (DP):



	n=462					<u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 2,3 (1,17) COD/APAP: 2,3 (1,18) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 2,5 (1,04) COD/APAP: 2,4 (1,12) • Intensidade da dor, média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 3,4 (3,77) COD/APAP: 3,8 (3,88) Diferença (IC95%): -0,6 (-2,42 a 1,22) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 3,8 (4,06) COD/APAP: 3,3 (3,90) Diferença (IC95%): 0,7 (-1,32 a 2,72) Eficácia Geral - escala: 1 a 5, média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 2,6 (1,06) COD/APAP: 2,7 (0,99) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 2,9 (1,12) COD/APAP: 2,8 (1,16) Incidência de EA: TRAM/APAP: 71% COD/APAP: 76% • Sonolência: TRAM/APAP n=54 (17%) X COD/APAP n=37 (24%); p=0.05 • Náusea: TRAM/APAP n=53 (17%) X COD/APAP n=29 (19%); p=0.32 • Tontura: TRAM/APAP n=47 (15%) X COD/APAP n=21 (14%); p=0.33 • Constipação: TRAM/APAP n=35 (11%) X COD/APAP n=32 (21%); p<0.01



						• Dor de cabeça: TRAM/APAP n=34 (11%) X COD/APAP n=11 (7%); p=0.08 • Vômito: TRAM/APAP n=22 (7%) X COD/APAP n=10 (7%); p=0.41 • Diarreia: TRAM/APAP n=19 (6%) X COD/APAP n=7 (5%); p=0.23 • Boca seca: TRAM/APAP n=16 (5%) X COD/APAP n=10 (7%); p=0.28 • Fadiga: TRAM/APAP n=15 (5%) X COD/APAP n=9 (6%); p=0.33 • Dispepsia: TRAM/APAP n=14 (5%) X COD/APAP n=8 (5%); p=0.37 • Qualquer evento adverso: TRAM/APAP n=220 (71%) X COD/APAP n=117 (76%); p=0.11 • Abandono do tratamento, n (%) TRAM/APAP: 61 (20) X COD/APAP: 2 (21); Total: 93 (20) • Por EA: TRAM/APAP: 37 (12) X COD/APAP: 21 (14); Total: 58 (13) • Por opção do paciente: TRAM/APAP: 14 (5) X COD/APAP: 5 (3); Total: 19 (4) • Por seguimento: TRAM/APAP: 4 (1) X COD/APAP: 2 (1); Total: 6 (1) • Outros: TRAM/APAP: 6 (2) X COD/APAP: 4 (3); Total: 10 (2) Nenhum EA grave foi relacionado ao tratamento.

Legenda: AINE: anti-inflamatório não esteroidal, inclusive COX-2 seletivos; AR: artrite reumatoide; C: comparador; COD/APAP: codeína associada a paracetamol; COX-2: ciclooxigenase-2; DMARD: medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; EP: erro padrão; ER: *extended release*; EVA: escala visual analógica; HAQ: avaliação da função física ; I: intervenção; LP: liberação prolongada, LC: liberação controlada; NS: não significativo; OA: osteoartrite; tramadol/APAP: tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg; VS.: versus; NR: não relatado; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities.

*O estudo também teve uma fase aberta, cujos dados não foram considerados neste documento

Quadro AQ. Caracterização dos estudos selecionados de dor neuropática.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Bennet, 2003 ¹²⁸ ECR	Adultos com dor moderada derivada de fibromialgia N=315	Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg N=158 Placebo N=157	91 dias	Baixa dose de inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS) ou erva de São João (mas não ambos) para depressão; zolpidem e flurazepam para dormir, desde que em dose estável por pelo menos um mês	Alto risco de viés	Escala visual Analógica (EVA): Comparado com placebo, o escore médio final de dor foi cerca de 12 mm (18%) menor no grupo tramadol/paracetamol ($p<0,001$) Escore de dor (DP) em milímetros na visita final Tramadol/paracetamol: 53 (32) Placebo: 65 (29) Pontuação Likert: O alívio de dor final médio foi significativamente melhor no grupo tramadol/paracetamol do que no grupo placebo ($p<0,001$). Redução de pelo menos 30% da dor tramadol/paracetamol: 65 de 156 (42%) placebo: 37 de 157 (24%) Redução de pelo menos 50% da dor tramadol/paracetamol: 54 de 156 (35%) placebo: 29 de 157 (18%) Fibromyalgia Impact Questionnaire – stiffness: Na visita final tramadol/paracetamol: 6,2 (2,7) placebo: 7,0 (2,3); $p=0.008$

					Fibromyalgia Impact Questionnaire - physical impairment: Na visita final tramadol/paracetamol: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0,02 Sleep questionnaire - sleep index 9: Na visita final tramadol/paracetamol: 55 (17) placebo: 55 (18); p=0,74 Fibromyalgia Impact Questionnaire - work missed: Na visita final Tramadol/ paracetamol: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0,02 SF-36 health survey - general health: Na visita final tramadol/paracetamol: 53 (22) placebo: 47 (22); p=0,08 Reações adversas gerais Tramadol/paracetamol: 118 de 156 (76%) Placebo: 87 de 156 (56%); p<0,001 • Nausea Tramadol/paracetamol: 31 de 156 Placebo: 18 de 156; p=0,06 • Tontura Tramadol/paracetamol: 15 de 156 Placebo: 8 de 156; p=0,19 • Constipação Tramadol/paracetamol: 15 de 156 Placebo: 5 de 156; p=0,04 • Sonolência Tramadol/paracetamol: 14 de 156 Placebo: 7 de 156; p=0,17

						A taxa cumulativa de descontinuação de terapia para qualquer razão foi significativamente menor no grupo tramadol/paracetamol(48% no dia 91) do que no grupo placebo (62% no dia 91; $p=0,004$). A taxa cumulativa de descontinuação devido à falta de eficácia também foi significativamente menor no grupo tramadol/ paracetamol (29% no dia 91) do que no grupo placebo (51% no dia 91; $p<0,001$)
Freeman, 2007 ¹²⁹ ECR	Adultos com neuropatia diabética periférica dolorosa simétrica e distal nas extremidades inferiores e diabetes controlada N=313	Tramadol/ paracetamol N=160 Placebo N=153	66 dias	Não relatado	Algumas preocupações	Mudança desde a linha de base, média (DP) em dor pela EVA tramadol/paracetamol: -30,6 placebo: -17,2; $p<0,001$ Pontuação likert: Tramadol/paracetamol reduziu a dor média diária significativamente mais do que o placebo, desde a linha de base até a última visita. tramadol/paracetamol: -2,71 placebo: -1,83 Redução de 30% ou mais de escores de dor tramadol/ paracetamol: 56,3% placebo: 37,7%; $p=0,001$ Redução de 50% ou mais de escores de dor tramadol/paracetamol: 37,5% placebo: 21,9%; $p=0,003$ Avaliação global do paciente: Entre os sujeitos que relataram impressão global de

					mudança na visita final, 87 (61,7%) de 141 participantes no grupo tramadol/paracetamol e 58 (43,6%) de 133 pacientes no grupo placebo reportaram terem melhorado, melhorado muito ou melhorado bastante ($p<0,001$) Qualidade geral do sono: tramadol/paracetamol foi associado com significativamente maior redução em interferência de sono do que o placebo. tramadol/ paracetamol: -2,95 placebo: -1,88 Qualidade de vida: Autores reportam que tramadol/paracetamol foi associado com significativamente maior melhora do que placebo por várias medidas de qualidade de vida e humor, incluindo pelo SF-MPQ, distúrbio total de humor pelo POMS, e algumas medidas do SF-36. Reações adversas gerais tramadol/paracetamol: 96 de 160 (60,0%) placebo: 90 de 153 (58,8%); $p=0,9084$ • Tontura tramadol/paracetamol: 10 de 160 (6,3%) placebo: 2 de 153 (1,3%); $p=0,0356$ • Sonolência tramadol/paracetamol: 10 de 160 (6,3%) placebo: 2 de 153 (1,3%); $p=0,0356$ • Diarreia

						Tramadol/paracetamol: 8 de 160 (5,0%) placebo: 3 de 153 (2,0%); p=0,2195 • Constipação tramadol/paracetamol: 8 de 160 (5,0%) placebo: 2 de 153 (1,3%); p=0,1046 Eventos adversos graves: tramadol/paracetamol: 5 de 160 (dor no peito, hemorragia gastrointestinal, angina pectoris, carcinoma, laminectomia); Placebo: 4 de 153 (celulite, ataque cardíaco, obstrução intestinal, fibrilação atrial, desordem de artéria coronária) Descontinuação por qualquer razão: As principais razões para descontinuação nos grupos tramadol/paracetamol e placebo foram eventos adversos (8,1% versus 6,5%) e falta de eficácia (5,0% versus 15,0%)
Boureau, 2003 ¹³⁰ ECR	Pacientes de ambos os sexos com neuralgia pós herpética crônica com dor espontânea N=127	Tramadol de liberação controlada N=64 Placebo N=63	Seis semanas	76 pacientes haviam sido previamente tratados para neuralgia pós herpética, a maioria com medicamentos analgésicos	Alto risco de viés	Escala visual analógica (EVA): Os autores relataram que a diferença entre grupos em médias ajustadas no dia 43, em favor do grupo tramadol, foi estatisticamente significativa na análise principal na população PP (p=0,0499) e na análise confirmatória na população ITT (p=0,031). Os autores concluíram pela superioridade do tramadol na diferença entre grupos. Intensidade da dor pela EVA (ITT) na visita final, média (DP): tramadol: 25,3 (23,0) placebo: 33,6 (25,4)

					Escala Likert: Escores de intensidade de dor em escala verbal de 5 pontos: média (SD) diminuiu nos dois grupos, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0.068$) Visita final: tramadol: 2,1 (0,9) placebo: 2,4 (0,9) Uso de medicamento de resgate: Os autores relataram que dose total de paracetamol até a sexta semana de tratamento foi menor no grupo tramadol do que no grupo placebo e os dois grupos tiveram diferenças significativas na distribuição desse parâmetro ($p=0,022$) Qualidade de vida: sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,914$) média (DP) dos escores de Nottingham no dia 43 tramadol: 5,7 (6,0) placebo: 6,7 (7,0) Reações adversas gerais: tramadol: 19 de 64 (29,7%) placebo: 20 de 63 (31,8%) • Sistema digestivo tramadol: 11 de 64 (17,2%) placebo: 5 de 63 (7,9%) • Sistema nervoso tramadol: 6 de 64 (9,4%) placebo: 5 de 63 (7,9%)

						Eventos adversos graves: Eventos adversos graves ocorreram em 3 pacientes, sem descrição de qual grupo de intervenção. Abandono de tratamento por qualquer razão: 6 pacientes no grupo tramadol interromperam prematuramente o estudo por causa de eventos adversos.
Harati, 1998 ¹³¹ ECR	Pacientes com diabetes mellitus e controle glicêmico aceitável, com neuropatia diabética distal, dor crônica e diária nas extremidades inferiores N=131	Tramadol N=65 Placebo N=66	42 dias	A terapia antidiabética usada por cada paciente antes da entrada no estudo não foi modificada durante a fase duplo-cega	Algumas preocupações	Pontuação likert Intensidade de dor no último dia, em média (DP) tramadol: 1,4 (0,1) placebo: 2,2 (0,1); p<0.001 Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para percepção de saúde atual, estresse psicológico, funcionamento geral, e para as escalas de sono (dados quantitativos não relatados) Reações adversas específicos • Náusea tramadol: 15 de 65 (23%) placebo: 2 de 66 (3%) • Constipação tramadol: 14 de 65 (22%) placebo: 2 de 66 (3%) • Sonolência tramadol: 8 de 65 (12%) placebo: 4 de 66 (6%) Tontura tramadol: 3 de 65 (5%) placebo: 0 de 66 • Diarreia tramadol: 2 de 65 (3%) placebo: 5 de 66 (8%)

						Abandono de tratamento por qualquer causa: 9 pacientes tratados com tramadol e 1 paciente tratado com placebo descontinuaram devido a eventos adversos; 22 pacientes tratados com placebo e 9 tratados com tramadol descontinuaram por falta de eficácia

Legenda: DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; EVA: escala visual analógica; ITT: análise por intenção de tratar.

Versão preliminar

Quadro AR. Caracterização dos estudos selecionados de dor oncológica crônica.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Dor Lombar						
Rodriguez, R. F. e Bravo, L. E. 2007 ¹³² ECR multicêntrico Fase 3	Dor persistente associada ao câncer, de intensidade moderada ou grave e que precisavam de medicamento analgésico por causa da dor N=177	Comprimido de codeína 150 mg / paracetamol 250 mg n= 59 Comprimido de cloridrato de tramadol 200 mg n=56 *A dose de ambos era uma vez ao dia e poderia duplicar, caso não houvesse melhora da dor.	23 dias	Todos os pacientes faziam uso de medicamentos e descontinuaram todos os analgésicos por pelo menos 8 horas antes do início do tratamento do estudo. Foi permitido continuar o uso de medicamentos para dores neuropáticas, como antidepressivos ou anticonvulsivantes, se o tratamento já tivesse sido iniciado.	Algumas Preocupações	Segurança <i>EAs comuns (%)</i> Náusea: Codeína/paracetamol: 28,81; Tramadol: 46,43 Vômito: Codeína/paracetamol: 23,73; Tramadol: 35,71 Constipação: Codeína/paracetamol: 35,6; Tramadol: 25,0 Diarreia: Codeína/paracetamol: 0,00; Tramadol: 1,79 Perda de apetite: Codeína/paracetamol: 1,69; Tramadol: 21,43 Fraqueza: Codeína/paracetamol: 0,00; Tramadol: 12,50 Boca seca: Codeína/paracetamol: 15,25; Tramadol: 21,43 Sonolência: Codeína/paracetamol: 35,59; Tramadol: 46,43 Tontura: Codeína/paracetamol: 23,73; Tramadol: 41,07 Insônia: Codeína/paracetamol: 0,00; Tramadol: 3,57 Retenção urinária: Codeína/paracetamol: 0,00; Tramadol: 3,57 Prurido: Codeína/paracetamol: 11,86; Tramadol: 19,64 Sudorese: Codeína/paracetamol: 8,47; Tramadol: 12,50

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						Alucinações: Codeína/paracetamol: 6,78; Tramadol: 7,14

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso; N: número de participantes.

Versão preliminar

Quadro AS. Caracterização dos estudos selecionados de dor crônica não oncológica.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Dor não oncológica						
de Craen et al., 2001 ¹³³ ECR fatorial (2x2), duplo cego, placebo-controlado	Pacientes ≥ 18 anos de idade, com dor crônica de origem não maligna - queixa há pelo menos 6 meses, e que não estivessem em uso de tramadol n= 112	I1: Tramadol 50 mg (dose oral única) n= 56 C1: Placebo n= 55 I2: atitude positiva expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito analgésico esperado do medicamento C2: atitude neutra expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito analgésico esperado do medicamento	24 horas (efeito agudo)	NR	Alto risco	EVA escore de dor - Diferença na Intensidade da dor (cm) em 60 minutos, média (EP) Tramadol: 0,9 (0,2) Placebo: 0,4 (0,2) - Soma da Diferença da Intensidade da Dor (cm) em 30 e 60-minutos, média (EP) Tramadol: 1,4 (0,3) Placebo: 0,9 (0,3) Diferença de efeito analgésico entre os grupos, média (cm); IC95%: 0,5; -0,3 a 1,4 Incidência de EA: Tramadol: 36/56 (64%) Placebo: 20/55 (36%) - Náusea: Tramadol 10 vs. Placebo 0 - Tontura: Tramadol 20 vs. Placebo 8 - Sonolência: Tramadol 4 X Placebo: 4 - Boca seca: Tramadol 3 X Placebo: 1 - Sudorese: Tramadol 4 X Placebo: 3 - Dor de cabeça: Tramadol 5 X Placebo: 3 - Outros: Tramadol 15 X Placebo: 9

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; C1: comparador 1; C2: comparador 2; EA: evento adverso; EP: erro padrão; EVA: escala visual analógica; I1: intervenção 1; I2: intervenção 2; N: número de participantes; NR: não relatado.

Dor musculoesquelética

Intensidade da dor (mensurada por qualquer escala)

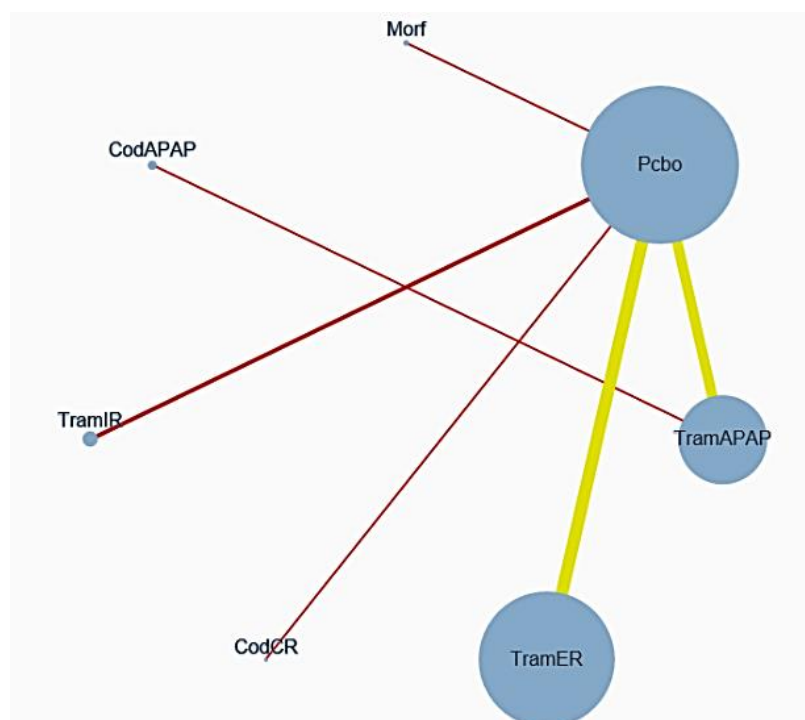


Figura BX. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala

Legenda: Codeína/APAP: codeína/paracetamol; CodCR: codeína de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

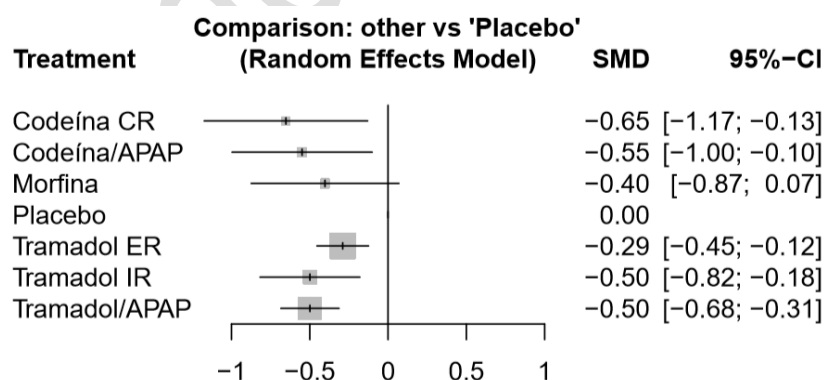


Figura BY. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado por qualquer escala

Legenda: CR: liberação controlada; APAP: paracetamol; IR: liberação imediata; ER: liberação prolongada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Nota: Desvio padrão entre os estudos: 0.17, Número de estudos: 16, Número de tratamentos: 7.

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo.

Quadro AT. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado por qualquer escala

	Codeína CR	.	.	.	.	-0.65 [-1.17; -0.13]	
	-0.10 [-0.79; 0.58]	Codeína/APAP	.	.	.	-0.05 [-0.46; 0.36]	
	-0.15 [-0.71; 0.40]	-0.05 [-0.46; 0.36]	Tramadol/APAP	.	.	-0.50 [-0.68; -0.31]	
	-0.15 [-0.77; 0.46]	-0.05 [-0.60; 0.50]	0.00 [-0.37; 0.37]	Tramadol IR	.	-0.50 [-0.82; -0.18]	
	-0.25 [-0.95; 0.45]	-0.15 [-0.80; 0.50]	-0.10 [-0.60; 0.41]	-0.10 [-0.67; 0.47]	Morfina	-0.40 [-0.87; 0.07]	
	-0.36 [-0.91; 0.18]	-0.26 [-0.74; 0.22]	-0.21 [-0.46; 0.04]	-0.21 [-0.57; 0.15]	-0.11 [-0.61; 0.39]	Tramadol ER	-0.29 [-0.45; -0.12]
	-0.65 [-1.17; -0.13]	-0.55 [-1.00; -0.10]	-0.50 [-0.68; -0.31]	-0.50 [-0.82; -0.18]	-0.40 [-0.87; 0.07]	-0.29 [-0.45; -0.12]	Placebo

Legenda: CR: liberação controlada; APAP: paracetamol; IR: liberação imediata; ER: liberação prolongada.

Análises de sensibilidade por patologias específicas foram conduzidas. Os resultados dessas análises estão descritos detalhadamente no Relatório de Recomendação da Conitec nº 645¹⁰⁸.

Intensidade da dor (Mensurada somente pela Escala Visual Analógica [EVA])

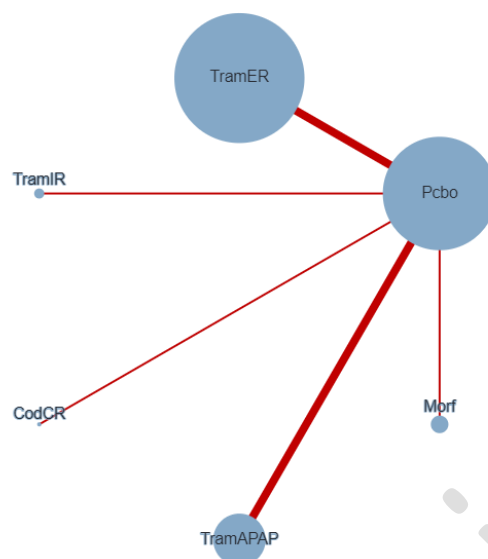


Figura BZ. Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA).

Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata

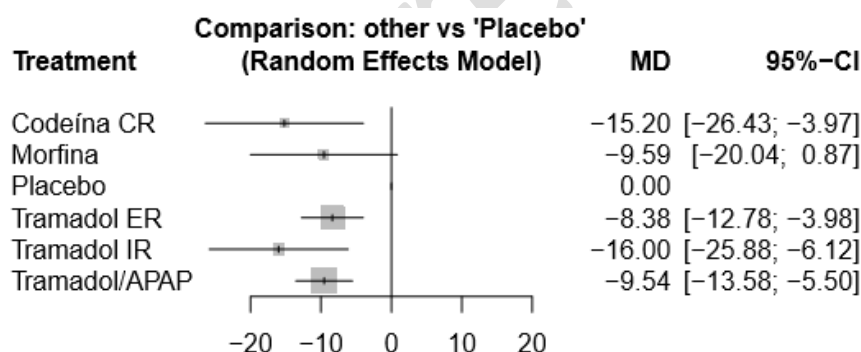


Figura CA. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA)

Legenda: APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; MD: diferença de médias; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Nota: Desvio padrão entre os estudos: 3.48, Número de estudos:11, Número de tratamentos: 6. Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Quadro AU. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado pela Escala Visual Analógica (EVA)

Meta-análise em rede ↓	Tramadol IR	.	.	.	.	-16.00 [-25.88; -6.12]	Meta-análise pairwise ↑
	-0.80 [-15.76; 14.16]	Codeína	.	.	.	-15.20 [-26.43; -3.97]	
	-6.41 [-20.79; 7.96]	-5.61 [-20.96; 9.73]	Morfina	.	.	-9.59 [-20.04; 0.87]	
	-6.46 [-17.13; 4.21]	-5.66 [-17.59; 6.28]	-0.04 [-11.25; 11.16]	Tramadol/APAP	.	-9.54 [-13.58; -5.50]	
	-7.62 [-18.43; 3.19]	-6.82 [-18.88; 5.24]	-1.21 [-12.55; 10.14]	-1.16 [-7.14; 4.81]	Tramadol ER	-8.38 [-12.78; -3.98]	
	-16.00 [-25.88; -6.12]	-15.20 [-26.43; -3.97]	-9.59 [-20.04; 0.87]	-9.54 [-13.58; -5.50]	-8.38 [-12.78; -3.98]	Placebo	

Legenda: APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Incapacidade funcional (WOMAC Incapacidade, *Roland Morris Disability Questionnaire* [RMDQ])

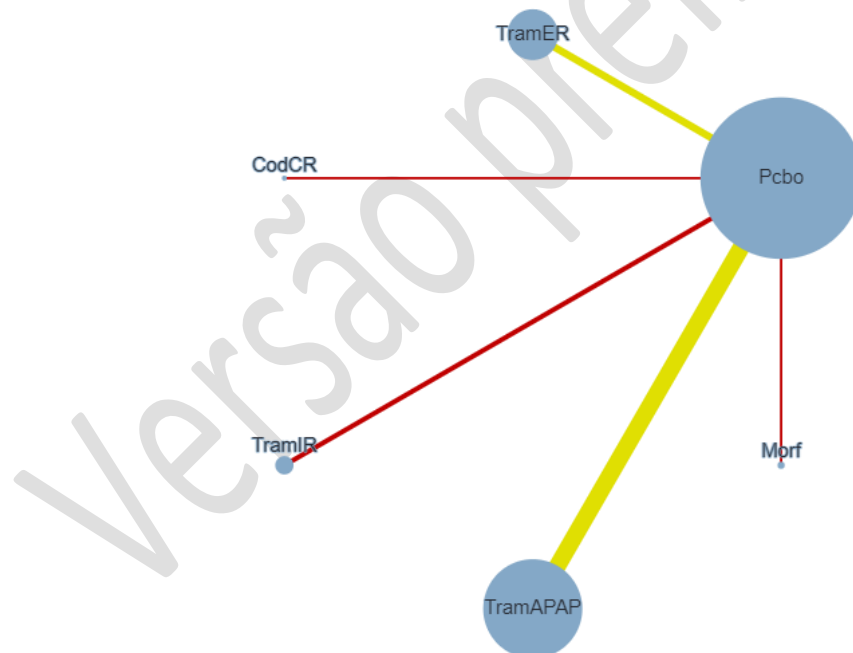


Figura CD. Rede de comparações para o desfecho de incapacidade física.

Legenda CodCR: codeína CR de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata

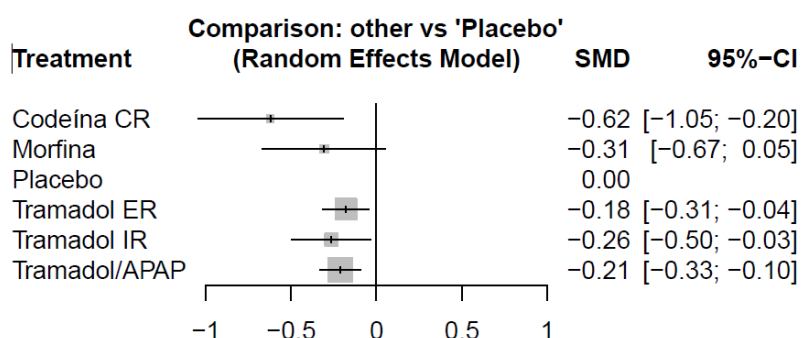


Figura CE. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala

Legenda: APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; CR: liberação controlada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Nota: Desvio padrão entre os estudos: 0.08, Número de estudos: 14, Número de tratamentos: 6; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Quadro AV. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física.

Meta-análise em rede

	Codeína					-0.62 [-1.05; -0.20]
	-0.31 [-0.87; 0.24]	Morfina				-0.31 [-0.67; 0.05]
	-0.36 [-0.84; 0.13]	-0.04 [-0.47; 0.39]	Tramadol IR			-0.26 [-0.50; -0.03]
	-0.41 [-0.85; 0.03]	-0.09 [-0.47; 0.28]	-0.05 [-0.31; 0.21]	Tramadol/APAP		-0.21 [-0.33; -0.10]
	-0.44 [-0.89; 0.00]	-0.13 [-0.51; 0.26]	-0.09 [-0.35; 0.18]	-0.03 [-0.21; 0.15]	Tramadol ER	-0.18 [-0.31; -0.04]
	-0.62 [-1.05; -0.20]	-0.31 [-0.67; 0.05]	-0.26 [-0.50; -0.03]	-0.21 [-0.33; -0.10]	-0.18 [-0.31; -0.04]	Placebo

Legenda: APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Incidência de eventos adversos gerais

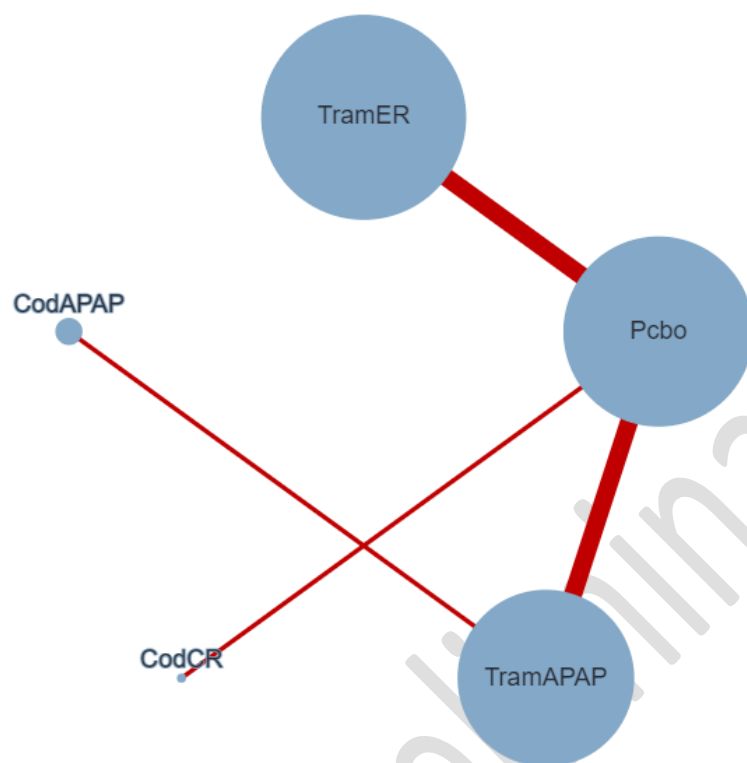


Figura CF. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais

Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; CodAPAP: codeína/paracetamol; Pcbo: placebo; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada.

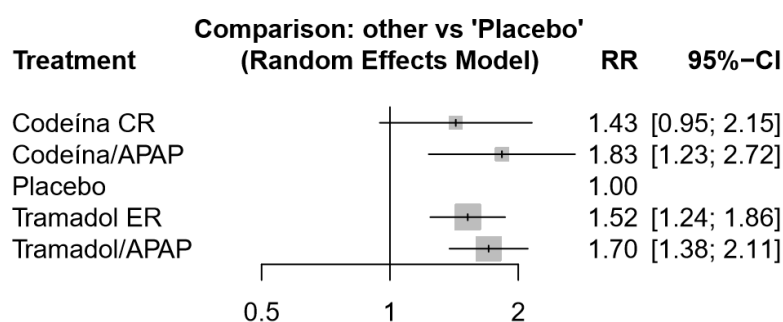


Figura CG. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.

Legenda: APAP: paracetamol; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%.

Nota: Desvio padrão entre os estudos: 0.16, Número de estudos: 10, Número de tratamentos: 5; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Quadro AW. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais.

Meta-análise em rede ↓	Codeína/APAP	1.07 [0.77; 1.50]	.	.	1.83 [1.23; 2.72]	Meta-análise pairwise ↑
	1.07 [0.77; 1.50]	Tramadol/APAP	.	.	1.70 [1.38; 2.11]	
	1.20 [0.77; 1.87]	1.12 [0.84; 1.50]	Tramadol ER	.	1.52 [1.24; 1.86]	
	1.28 [0.72; 2.27]	1.19 [0.75; 1.90]	1.07 [0.67; 1.69]	Codeína CR	1.43 [0.95; 2.15]	
	1.83 [1.23; 2.72]	1.70 [1.38; 2.11]	1.52 [1.24; 1.86]	1.43 [0.95; 2.15]	Placebo	

Legenda: APAP: paracetamol; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada

Assim como nas demais redes, não houve formação de *loop* fechado, de modo que o parâmetro inconsistência da rede não pode ser avaliado.

D) Avaliação do risco de viés

Os estudos sobre dor de origem musculoesquelética apresentaram moderado a alto risco de viés, segundo a ferramenta “RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials”⁴⁴.

Os riscos de viés de cada estudo por tipo de dor estão descritos nas **Figuras CH a CK**.

Dor musculoesquelética

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Babul et al., 2004	!	+	+	-	!	-
Burch et al., 2007	!	+	+	+	!	!
Caldwell et al., 2002	!	+	+	-	!	-
Emkey et al., 2004	!	+	+	+	!	!
Fleischmann et al., 2001	+	+	+	+	!	!
Gana et al., 2007	!	+	+	+	!	!
Hyup et al., 2013	+	+	-	-	!	-
Kosinski et al., 2006	!	+	+	+	!	!
Lee et al., 2006	!	+	+	+	!	!
DeLemos et al., 2011	!	+	!	!	!	!
Malonne et al., 2004	!	+	-	+	!	-
Peloso et al., 2000	!	!	-	!	!	-
Peloso et al., 2004	+	+	-	!	!	-
Ruoff et al., 2003	+	+	-	+	!	-
Schnitzer et al., 2000	!	+	-	!	!	-
Silverfield et al., 2002	+	+	!	+	!	!
Uberall et al., 2012	+	+	!	+	!	!
Mullican et al., 2001	!	+	-	+	!	-

 Low risk
 Some concerns
 High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figura CH. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor musculoesquelética.

Dor neuropática

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Bennett et al., 2003	+	+	-	-	!	-
Freeman et al., 2007	+	+	+	+	!	!
Boureau et al., 2003	-	-	+	+	!	-
Harati et al., 1998	+	+	+	+	!	!

Domínios:

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

Julgamento:

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Figura CI. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor neuropática.

Dor oncológica

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Rodriguez et al., 2007	+	+	!	!	!	!

Domínios:	Julgamento:
D1 Randomisation process	+ Low risk
D2 Deviations from the intended interventions	! Some concerns
D3 Missing outcome data	- High risk
D4 Measurement of the outcome	
D5 Selection of the reported result	

Figura CJ. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor oncológica.

Dor crônica de origem não oncológica

<u>Estudo</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
de Craen et al., 2001	-	+	+	+	!	-

Domínios:	Julgamento:
D1 Randomisation process	+ Low risk
D2 Deviations from the intended interventions	! Some concerns
D3 Missing outcome data	- High risk
D4 Measurement of the outcome	
D5 Selection of the reported result	

Figura CK. Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor não-oncológica, sem origem ou mecanismo especificados.

E) Avaliação da qualidade da evidência

Dor musculoesquelética

A qualidade da evidência dos desfechos gerados pelas meta-análises em rede foi avaliada pelo método CiNeMa⁷². As avaliações dos desfechos primários estão descritas nos **Quadros AX a BA**. A avaliação dos desfechos secundários pode ser vista na íntegra no Relatório de Recomendação da Conitec nº 645¹⁰⁸.

Quadro AX. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Mixed evidence								
CodAPAP vs TramAPAP	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Morf vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Pcbo vs TramAPAP	5	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramER	6	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramIR	2	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Indirect evidence								
CodAPAP vs CodCR	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodAPAP vs Morf	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodAPAP vs Pcbo	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
CodAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodAPAP vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs Morf	-	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
TramER vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Siglas: CodAPAP: Codeína/paracetamol; CodCR: Codeína de liberação controlada; Pcbo: Placebo; Morf: Morfina; TramAPAP: Tramadol/paracetamol; TramER: Tramadol de liberação prolongada; TramIR: Tramadol de liberação imediata

Versão preliminar

Quadro AY. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Mixed evidence								
CodCR vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Morf vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Pcbo vs TramAPAP	4	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramER	4	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramIR	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Indirect evidence								
CodCR vs Morf	-	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
CodCR vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Morf vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
TramER vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa

Siglas: CodCR: Codeína de liberação controlada; Pcbo: Placebo; Morf: Morfina; TramAPAP: Tramadol/paracetamol; TramER: Tramadol de liberação prolongada; TramIR: Tramadol de liberação imediata

Quadro AZ. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **incapacidade física** em pacientes com dor musculoesquelética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
<i>Mixed evidence</i>								
CodCR vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Morf vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramAPAP	7	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pcbo vs TramER	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pcbo vs TramIR	2	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
<i>Indirect evidence</i>								
CodCR vs Morf	-	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Morf vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Morf vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramER vs TramIR	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Legenda: CodCR: Codeína de liberação controlada; Pcbo: Placebo; Morf: Morfina; TramAPAP: Tramadol/paracetamol; TramER: Tramadol de liberação prolongada; TramIR: Tramadol de liberação imediata.

Quadro BA. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **Eventos Adversos gerais** em pacientes com dor musculoesquelética.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
<i>Mixed evidence</i>								
CodAPAP vs TramAPAP	1	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramAPAP	4	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Pcbo vs TramER	4	Alguma preocupação	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Baixa
<i>Indirect evidence</i>								
CodAPAP vs CodCR	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodAPAP vs Pcbo	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
CodCR vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Siglas: CodAPAP: Codeína/paracetamol; CodCR: Codeína de liberação controlada; Pcbo: Placebo; TramAPAP: Tramadol/paracetamol; TramER: Tramadol de liberação prolongada

Dor neuropática

Para dor neuropática, somente meta-análises *pairwise* foram conduzidas. Assim, utilizou-se a abordagem GRADE para avaliação da qualidade da evidência⁷. Somente a avaliação para comparações entre tratamentos ativos foi apresentada (**Quadro BB**). Para aquelas meta-análises cujo comparador foi placebo, os julgamentos detalhados estão descritos no Relatório de Recomendação nº 645 da Conitec¹⁰⁸.

- Tramadol/paracetamol vs. codeína/paracetamol

Quadro BB. Tramadol/paracetamol comparado a codeína/paracetamol para Dor Musculoesquelética Crônica.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Alívio da dor (avaliado com: Escala de alívio da dor) (Escala de: -1 a 4)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Mullican e colaboradores (2001) mostraram que não houve diferença entre os grupos para alívio da dor, após 22 dias (ES: -0,4 [IC 95% -1,15 a 0,35]; p>0,05)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação Global do Paciente

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Mullican e colaboradores (2001) mostraram que não houve diferença entre os grupos para avaliação global do paciente, após 22 dias (ES: -0,10 [IC 95% -0,12 a 0,32]; p>0,05)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Legenda: **IC:** Intervalo de confiança

a. Estudo avaliado com alto risco de viés de acordo com ferramenta ROB 2.0.

b. Apenas um estudo, o número total de indivíduos por grupo está inferior ao "*optimal information size*" - OIS.

Dor neuropática

A qualidade da evidência dos desfechos gerados pelas meta-análises em rede foi avaliada pelo método CiNeMa⁷²; já aqueles gerados por meta-análises pairwise, pelo GRADE⁷. As avaliações dos desfechos primários estão descritas no **Quadro BC**. Somente a avaliação para comparações entre tratamentos ativos foi apresentada. Para aquelas cujo comparador foi placebo, os julgamentos detalhados estão descritos no Relatório de Recomendação nº 645 da Conitec¹⁰⁸.

Quadro BC. Avaliação geral pelo CINeMA, para o desfecho dor neuropática.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
<i>Mixed evidence</i>								
Pcbo vs TramCR	2	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Pcbo vs TramAPAP	2	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
<i>Indirect evidence</i>								
TramCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Legenda: Pcbo: Placebo; TramAPAP: Tramadol/paracetamol; TramCR: Tramadol de liberação controlada.

Dor oncológica

Para dor neuropática, somente meta-análises *pairwise* foram conduzidas. Assim, utilizou-se a abordagem GRADE para avaliação da qualidade da evidência⁷. Os julgamentos estão descritos no **Quadro BD**.

Quadro BD. Tramadol comparado a codeína/paracetamol para Dor Crônica Oncológica.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Eventos adversos									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	EAs comuns (%) Náusea: Codeína/APAP: 28,8; Tramadol: 46,4 Vômito: Codeína/APAP: 23,7; Tramadol: 35,7 Constipação: Codeína/APAP: 35,6; Tramadol: 25 Diarreia: Codeína/APAP: 0; Tramadol: 1,8 Perda de apetite: Codeína/APAP: 1,7; Tramadol: 21,4 Fraqueza: Codeína/APAP: 0; Tramadol: 12,5 Boca seca: Codeína/APAP: 15,3; Tramadol: 21,4 Sonolência: Codeína/APAP: 35,6; Tramadol: 46,4 Tontura: Codeína/APAP: 23,7; Tramadol: 41,1 Insônia: Codeína/ APAP: 0; Tramadol: 3,6 Retenção urinária: Codeína/ APAP: 0,00; Tramadol: 3,6 Prurido: Codeína/ APAP: 11,9; Tramadol: 19,6 Suado: Codeína/ APAP: 8,5; Tramadol: 12,5 Alucinações: Codeína/ APAP: 6,8; Tramadol: 7,1	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Legenda: APAP: paracetamol.

a. Estudo com alto risco de viés, classificado pelo ROB 2.0. Os autores não mencionam se houve ou não perda de dados na avaliação, assim como, não relatam o ponto do tempo que os dados foram coletados. Também não há menção sobre cegamento de avaliadores, e os resultados relatados são apenas sobre segurança e parecem incompletos.

b. Apenas um estudo, com número amostral pequeno por grupo, apresenta resultados somente descritivos da comparação tramadol vs. codeína/paracetamol.

Dor crônica não oncológica

Para dor crônica não oncológica, houve apenas comparação direta do tramadol em relação ao placebo. Assim, utilizou-se a abordagem GRADE⁷ para avaliação da qualidade da evidência. Não foi apresentada a avaliação da qualidade da evidência, visto não ter envolvido comparação entre tratamentos ativos. Entretanto, os julgamentos detalhados estão descritos no Relatório de Recomendação nº 645 da Conitec¹⁰⁸.

Questão 7. Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica^{134, 135}

Pergunta estruturada: Qual a eficácia e segurança da fentanila, oxicodona e buprenorfina para o tratamento da dor crônica?

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População (P): pacientes com dor crônica de qualquer origem.

Intervenção (I): opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina).

Comparadores (C): morfina, metadona, placebo e tapentadol.

Desfechos (O): Primários: redução da dor e incidência de eventos adversos gerais; Secundários: qualidade de vida, qualidade do sono e incidência de eventos adversos específicos.

1) Estratégia de busca

Para esta pergunta, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. As estratégias de busca adotadas em cada uma das plataformas, assim como os resultados obtidos, são apresentadas no **Quadro BE**.

Quadro BE. Estratégias de busca nas plataformas, realizadas no dia 30/09/2020.

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
Embase	('chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic pain*' OR 'widespread chronic pain*' OR 'widespread pain*' OR 'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis OR osteoarthritis OR osteoarthritis* OR 'degenerative arthritides' OR 'degenerative arthritis' OR 'osteoarthrosis deformans' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'locomotor pain' OR 'pain, musculoskeletal' OR 'nociceptive pain'/exp OR 'somatic pain'/exp OR	4.541

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
	'nociplastic pain' OR 'neuropathic pain'/exp OR 'pain, neuropathic' OR 'neuralgia*' OR 'neuropathic pain*' OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibrositic nodule' OR 'fibrositis' OR 'fibrositis syndrome' OR 'myalgia, fibro' OR 'fibromyalgia*' OR 'cancer pain'/exp OR 'malignant pain' OR 'cancer-associated pain' OR 'neoplasm-related pain' OR 'neoplasm related pain' OR 'oncological pain' OR 'tumor-related pain' OR 'tumor-associated pain' OR 'oncology pain' OR 'cancer-related pain' OR 'neoplasm-associated pain') AND ((('fentanyl'/exp OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR 'r 4263' OR transmusal) AND oral AND 'fentanyl citrate' OR duragesic OR durogesic OR fentora OR 'oxycodone'/exp OR oxycodone OR dihydron OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR thecodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR ('buprenorphine'/exp AND buprenorphine) OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR '6029 m' OR 'rx 6029 m' OR 'buprenorphine hydrochloride' OR reletrans OR transtec OR butrans OR 'transdermal patch' OR 'methadone'/exp OR '1, 1 diphenyl 1 (2 dimethylaminopropyl) 2 butanone' OR '4, 4 diphenyl 6 dimethylamino 3 heptanone' OR '6 dimethylamino 4, 4 diphenyl 3 heptanone' OR 'adanon' OR 'adanon hydrochloride' OR 'algidon' OR 'algolysin' OR 'aloxale' OR 'althose' OR 'althose hydrochloride' OR 'amidon' OR 'amidona' OR 'amidone' OR 'amidosan' OR 'an 148' OR 'an148' OR 'anadon' OR 'biodone' OR 'biodone extra forte' OR 'biodone forte' OR 'butalgin' OR 'deamin' OR 'depidol' OR 'diaminon' OR 'dianone' OR 'dolafin' OR 'dolamid' OR 'dolesone' OR 'dolmed' OR 'dolophine' OR 'dolophine hcl' OR 'dolophine hydrochloride' OR 'dorex' OR 'dorexol' OR 'eptadone' OR 'fenadon' OR 'gobbidona' OR 'heptadon' OR 'heptanon' OR 'hoe 10820' OR 'hoe10820' OR 'ketalgin' OR 'l-polamidon' OR 'mecodin' OR 'mepecton' OR 'mephenon' OR 'metadol' OR 'metadon' OR 'metasedin' OR 'methaddict' OR 'methadon' OR 'methadone base' OR 'methadone hydrobromide' OR 'methadone hydrochloride' OR 'methadone hydrochloride intensol' OR 'methadose' OR 'methaforte mix' OR 'miadone' OR 'moheptan' OR 'pallidone' OR 'phenadon' OR 'physepton' OR 'physeptone' OR 'polamidon' OR 'polamivet' OR 'polamivit' OR 'sinalgin' OR 'symoron' OR 'westadone' OR 'win' OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR anpec OR 'cis morphine' OR duomorph OR epimorph OR 'microcrystalline morphine suspension' OR miro OR morfin OR morfina OR morphia OR morphin OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR morphinium OR morphium OR opso OR skenan OR 'trans morphine') AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim	
Pubmed	Search: ((((((("Cancer Pain"[Mesh] OR Cancer Pain* OR Cancer-Associated Pain OR Neoplasm-Related Pain OR Neoplasm Related Pain OR Oncological Pain OR Tumor-Related Pain OR Tumor-Associated Pain OR Oncology Pain OR Cancer-	4.332

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
	Related Pain OR Neoplasm-Associated Pain)) OR (((((((mixed pain) OR nociplastic pain) OR ("Nociceptive Pain"[Mesh] OR Nociceptive Pain* OR Tissue Pain* OR Somatic Pain*)) OR ("Fibromyalgia"[Mesh] OR Fibromyalgia* OR Muscular Rheumatism OR Fibrositis OR Fibrositides)) OR ("Neuralgia"[Mesh] OR Neuralgia* OR Neuropathic Pain* OR Neurodynia* OR Atypical Neuralgia* OR Paroxysmal Nerve Pain OR Nerve Pain*)) OR ("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic Pain* OR Widespread Chronic Pain* OR Widespread Pain*)) OR ("Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthros* OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthritis Deformans)))) AND (((((((("Fentanyl"[Mesh] OR Fentanyl OR Phentanyl OR Fentanest OR Fentanyl Citrate OR R-4263 OR Duragesic OR Durogesic OR Fentora)) OR ("Oxycodone"[Mesh] OR Oxycodone OR Dihydrone OR Oxycone OR Dihydrohydroxycodone OR Oxycodone OR Eucodal OR Theocodin OR Oxycodone Hydrochloride OR Oxycontin OR Pancodine OR Dinarkon OR Oxiconum)) OR ("Buprenorphine"[Mesh] OR Buprenorphine OR Buprenex OR Prefin OR Subutex OR Buprex OR Temgesic OR 6029-M OR RX-6029-M OR Buprenorphine Hydrochloride OR transtec OR butrans OR transdermal patch)) OR ("Morphine"[Mesh] OR Morphia OR "Morphine Chloride" OR "Chloride, Morphine" OR "Morphine Sulfate" OR "Sulfate, Morphine" OR "SDZ 202-250" OR "SDZ 202 250" OR "SDZ202-250" OR "SDZ202 250" OR "SDZ202250" OR MS Contin OR Contin, MS OR Oramorph SR OR Duramorph)) OR ("Methadone"[Mesh] OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR hydrochloride OR Hydrochloride, Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict))) AND (medline[Filter])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) Filters: MEDLINE Sort by: Publication Date	
Total		8.873

2) Seleção dos estudos

Foram recuperadas 8.873 publicações nas plataformas de busca consultadas. Após a exclusão de 781 duplicatas, permaneceram 635 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Em seguida, considerando os critérios de elegibilidade, permaneceram 318 publicações para leitura completa (fase 3). Ao final, foram incluídos 37 ECRs. As etapas de triagem e seleção dos estudos estão descritas na **Figura CL**.

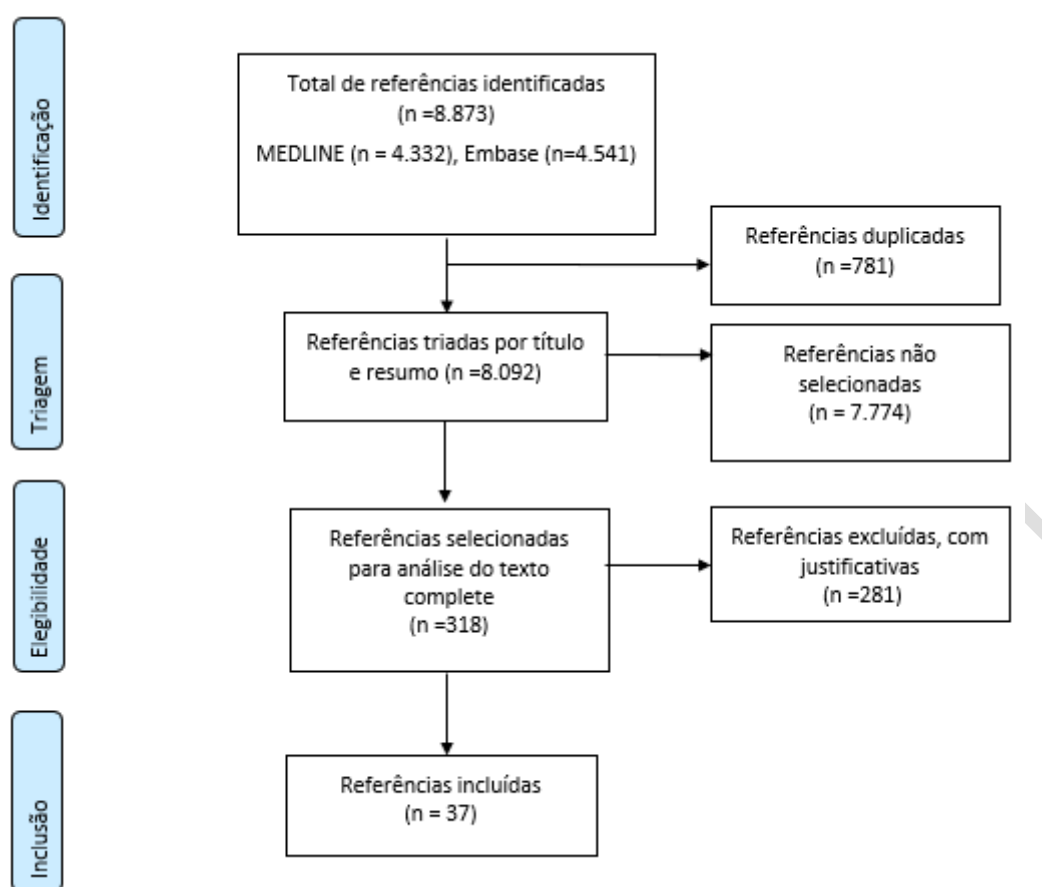


Figura CL. Fluxograma da seleção de estudos.

3) Descrição dos estudos e resultados

Nos Quadros **BF** a **BI** são apresentados as principais características e os resultados dos estudos incluídos por tipo de dor crônica (oncológica, musculoesquelética, neuropática e não específica).

Quadro BF. Caracterização dos estudos de dor crônica oncológica selecionados após a busca estruturada.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Ahmedzai et al 1997¹³⁶	Pacientes com câncer que requerem analgesia opioide forte (idade média, 61,5 anos; faixa, 18-89 anos; 55% homens, n = 202)	Fentanil transdérmico: n=101 Morfina oral de liberação sustentada: n=101	Alto risco de viés	Controle da dor: Uso de medicamento de resgate (média): fentanil 53,9% dos dias vs. morfina 41,5% dos dias, p = 0,0005, em todas as fases. Titulação ascendente do medicamento (exigiram pelo menos uma alteração da dose): fentanil 47,1% vs. morfina 27,4%. Sedação e Sono: Sonolência diurna (escala EVA): fentanil AUC média= 34,0% (IC 95% 29,1, 38,9) vs. morfina 43,5% (38,5, 48,5) Perturbações do sono (questionário EORTC): fentanil pontuação média de 32,4 (26,9, 37,9) vs. morfina [22,4 (17,8, 27,1) Despertar noturno: NS Função intestinal: Constipação (pontuação EORTC média da linha de base): fentanil 45 (27,2%) vs morfina 69 (44,5%), (p <0,001). Outras classificações da QVRS - Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (pontuação do resultado global, escala QOL): <i>baseline</i>: 45.5, fentanil: 43.5 e morfina: 45.5, NS

				Avaliação do status de desempenho: Status de desempenho (OMS, escalas EORTC): dos 133 pacientes que forneceram dados de status de desempenho, 22,4% pioraram e 66,9% não apresentaram alterações. Preferências de tratamento: Preferência de tratamento (n = 161): Menor interrupção das atividades diárias: 55,2% fentanil, 20,4% morfina; menor interrupção para cuidadores: 49,0% fentanil, 22,3% morfina; e medicamento mais conveniente: 58,3% fentanil, 22,3% morfina; 19% -28% dos pacientes restantes não responderam a essas perguntas. 136 sentiram-se capazes de expressar uma opinião: 14 (10%) não tinham preferência, 73 (54%) preferiam os adesivos de fentanil e 49 (36%) preferiam os comprimidos de morfina (p = 0,037). Notificação de eventos adversos mais comuns (fentanil vs. morfina): 4) Dor abdominal 18 vs.0 5) Constipação 6 vs.15 6) Diarreia 35 vs. 7 7) Dispnéia 10 vs.5 8) Náusea 32 vs.23 9) Sonolência 17 vs.19 10) Sudorese 12 vs. 5 11) Vômito 18 vs. 18 Tratamento considerado pelos pacientes com mais efeitos colaterais (questionário final): [40,4% (51/126) para o fentanil versus 82,5% (104 / 126) para morfina, p <0,001]. Quatorze pacientes morreram durante o curso do

				estudo, mas isso não era inesperado, dada a natureza da amostra de pacientes. Nenhuma morte foi considerada relacionada ao estudo. Observação: Estudo aberto. Perda de dados: 19% a 28% dos pacientes não responderam perguntas do questionário sobre preferência dos pacientes. Não há informações sobre o método de randomização utilizado. Os pacientes receberam um tratamento por 15 dias, seguido do <i>crossover</i> pelo outro tratamento por mais 15 dias.
Imanaka et al, 2014¹³⁷	Pacientes com câncer moderado a grave em uso de opioide forte e que tinham uma pontuação média de intensidade da dor <4 durante os 3 dias anteriores à randomização (n=100)	Tapentadol liberação prolongada (100 - 500 mg/dia) N=50 Morfina liberação sustentada (20-140 mg/dia) N=50	Alto risco de viés	Eficácia No grupo de tapentadol ER, a dose foi aumentada durante a primeira semana de tratamento de 28,0% (14/50) dos pacientes. Já em 58,0% (29/50) dos pacientes, ocorreu aumento da dose durante todo o período de tratamento de 8 semanas No grupo ER tapentadol (n = 50), 84,0% dos pacientes (42/50; IC 95%, 70,89-92,83) mantiveram o controle da dor durante a semana 1. Segurança Tapentadol ER vs morfina SR: • Eventos adversos emergentes do tratamento gastrointestinal: 38,0% (19/50) vs. 54,0% (27/50)] • Prisão de ventre: [12,0% (6/50) vs. 20,0 % (10/50)] • Vômitos [6,0% (3/50) vs. 26,0% (13/50)] Observação: Estudo aberto. Alguns pacientes randomizados para tratamento com morfina liberação sustentada haviam anteriormente tomado morfina de liberação prolongada; os resultados para aqueles pacientes que receberam tratamento contínuo com um único opioide podem ter diferido dos demais. Os pacientes receberam um tratamento por 8 semanas.

Imanaka, 2013¹³⁸	Pacientes de pelo menos 20 anos, com diagnóstico de qualquer tipo de câncer, que estiverem experimentando dor crônica relacionada a tumor maligno, com escore médio de intensidade de dor de pelo menos 4 em uma escala numérica de 11 pontos (0=sem dor até 10=pior dor imaginável) N=343	Tapentadol de liberação estendida (25 a 200 mg duas vezes ao dia) N=168 Oxicodona de liberação controlada (5 a 40 mg duas vezes ao dia) N=173	Alto risco de viés	Escala numérica de dor de 11 pontos: mudança da intensidade de dor em média (DP) da linha de base ao final do estudo foi 2,69 (2,223) no grupo tapentadol ER e 2,57 (2,027) no grupo oxicodona. Impressão global de mudança do paciente (PGIC): Qualquer melhora foi relatada por 89,7% (113/126) pacientes do grupo tapentadol e por 82,7% (115/139) do grupo oxicodona na última avaliação. Uso de medicamento de resgate (morfina): medicamento de resgate foi utilizado para dor disruptiva para 74,6% (94/126) dos pacientes no grupo tapentadol e por 74,1% (103/139) dos pacientes no grupo oxicodona. Taxa de respondedores com pelo menos 30% de redução de sintomas: 63,5% (80/126) de pacientes no grupo tapentadol e 59,0% (82/139) de pacientes no grupo oxicodona. Taxa de respondedores com pelo menos 50% de redução dos sintomas: 50,0% (63/126) no grupo tapentadol e 42,4% (59/139) no grupo oxicodona. Reações adversas gerais: 87,5% (147/168) no grupo tapentadol e 90,1% (155/172) no grupo oxicodona 12) Constipação: tapentadol 51 (30,4%)/ oxicodona 64 (37,2%) 13) Nausea: tapentadol 48 (28,6%)/ oxicodona 61 (35,5) 14) Vômito: tapentadol 42 (25,0%)/ oxicodona 41 (23,8%) 15) Diarreia: tapentadol 11 (6,5%)/ oxicodona 19 (11,0%) 16) Sonolência: tapentadol 29 (17,3%)/ oxicodona 36 (20,9%)

				17) Delírio: tapentadol 10 (6,0%)/ oxicodona 6 (3,5%) 18) Insônia: tapentadol 9 (5,4%)/ oxicodona 11 (6,4%) Observação: Todas as análises foram PP; descontinuação de 32,7% no grupo tapentadol e de 28,5% no grupo placebo.
Kress, 2008¹³⁹	Pacientes internados ou não, acima de 18 anos de idade, com dor oncológica crônica requerendo tratamento com opioides de longo termo (mais de 30 dias) N=220	Adesivo transdérmico melhorado de fentanil (FIT patch) n=117 versus tratamento com opioides oral ou transdérmico n=103	Alto risco de viés	Intensidade de dor mensurada pela escala visual numérica de 11 pontos: a área sob a curva relativa após a visita 2, em média (DP) foi 31,8% (2,27) no grupo FIT patch (n=98) e 35,9% (2,47) no grupo tratamento padrão (n=86). Tolerabilidade: Os autores relataram não haver diferenças em escores médios de tolerabilidade para constipação, náusea, sonolência durante o dia e distúrbios do sono da visita 2 em diante entre os grupos FIT patch e tratamento padrão. Esses escores foram mensurados em 4 pontos: 0=nenhum, 1=ameno, 2=moderado, 3=severo. Reações adversas gerais: FIT patch: 72 de 117 (62%) versus Tratamento padrão: 58 de 103 (56%) 19) Náusea: FIT patch 16/117 (14%) versus tto padrão 15/103 (15%) 20) Vômito: FIT patch 4/117 (3%) versus tto padrão 13/103 (13%) 21) Constipação: FIT patch 7/117 (6%) versus tto padrão 5/103 (5%) 22) Ansiedade: FIT patch 7/117 (6%) versus tto padrão 2/103 (2%) 23) Tontura: FIT patch 4/117 (3%) versus tto padrão 2/103 (2%) 24) Sedação: FIT patch 3/117 (3%) versus tto padrão 2/103 (2%)
Kress, 2014¹⁴⁰	Homens e mulheres acima de 18 anos de idade com dor oncológica crônica. Pacientes precisavam ter escore de intensidade de dor acima de 5 em uma escala numérica de 11	Tapentadol de liberação prolongada (100 a 250 mg bid) n=338	Algumas preocupações	Escala numérica de dor de 11 pontos: Intensidade da dor (média, desvio padrão), Baseline: tapentadol 6.3 (1.5) vs. Morfina 6.3 (1.6) Ao final de 2 semanas de titulação: tapentadol 4.1 (1.8) vs. Morfina 3.7 (1.8)

	pontos em seu regime anterior analgésico (n=505)	Morfina de liberação controlada (40 a 100 mg bid) n=158		Descontinuação do estudo (n, %): tapentadol 59 (18) vs. Morfina 29 (18) Segurança: tapentadol (n=338) vs. Morfina (n=158) Pacientes com ≥ 1 EA, n (%) tapentadol 169 (50) vs. Morfina 101 (64) EAs mais comuns, n (%): - Doenças gastrointestinais: tapentadol NR (30) vs. Morfina NR (47) - Constipação: tapentadol 48 (14) vs. Morfina 28 (18) - Náusea: tapentadol 42 (12) vs. Morfina 38 (24) Observações: A. As medidas para manter o cegamento não foram bem descritas. B. A comparação de não inferioridade da eficácia do tapentadol e da morfina foi limitada ao período de titulação de 2 semanas devido ao delineamento do estudo (inclui fase de retirada e de manutenção do tratamento). Os pacientes no período de manutenção continuavam o tratamento com base em sua resposta e tolerância ao tratamento do estudo durante o período de titulação. C. As comparações estatísticas entre tapentadol PR e morfina CR foram limitadas a estatísticas descritivas durante o período de manutenção por causa da pré-seleção de respondentes para tapentadol PR ou morfina CR durante a titulação.
Mucci-LoRusso, 1998¹⁴¹	Pacientes adultos necessitando tratamento contínuo com opioides para dor oncológica crônica N=101	Oxicodona n=48 Morfina n=52	Alto risco de viés	Intensidade da dor: mensurada por meio de escala categórica de 4 pontos (0=nenhuma, 1=leve, 2=moderada, 3=severa) e com EVA de 0 a 100 mm. A média (DP) de intensidade de dor diminuiu de forma significativa desde a linha de base nos dois grupos, porém sem diferença significativa entre os grupos. Linha de base: oxicodona 1,9 (0,1) versus morfina 1,6 (0,1). Visita final: oxicodona 1,3 (0,1) versus morfina 1,0 (0,1).

				Aceitabilidade da terapia: avaliada com escala categórica de 5 pontos (1=muito pobre, 2=pobre, 3=neutra, 4=bom, 5=excelente). A média (DP) da aceitabilidade na visita final aumentou de forma significativa em comparação com a linha de base nos dois grupos. Linha de base: oxycodona 3,1 (0,1) versus morfina 3,3 (0,2), $p=0,0001$. Visita final: oxycodona 4,0 (0,1) versus morfina 3,9 (0,1), $p=0,0061$. Ao final do estudo, 74% dos participantes no grupo oxycodona e 77% do grupo morfina avaliaram a terapia como boa até excelente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Qualidade de vida: mensurada pela FACT-G - <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General</i>, questionário com 28 itens. Os dados brutos não foram apresentados. Os autores relataram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Reações adversas gerais: oxycodona 40/ 48 (83%) versus morfina 39/52 (75%) 25) Constipação: oxycodona 10/48 (21%) versus morfina 10/52 (19%) 26) Sonolência: oxycodona 7/48 (15%) versus morfina 10/52 (19%) 27) Náusea: oxycodona 6/48 (13%) versus morfina 8/52 (15%) 28) Vômito: oxycodona 6/48 (13%) versus morfina 5/52 (10%) 29) Tontura: oxycodona 4/48 (8%) versus morfina 7/52 (13%)
Pan, 2019¹⁴²	Pacientes com dor oncológica moderada a grave N=192	Cloridrato de oxycodona de liberação sustentada n=96	Alto risco de viés	Controle da dor: 90 pacientes (94,7%) no grupo oxycodona e 78 pacientes (86,7%) no grupo morfina alcançaram controle adequado da dor (escala numérica menor ou igual à 3, durante 1 a 4 ciclos de titulação. O número de ciclos de titulação até o controle adequado da dor foi significativamente diferente entre os 2 grupos ($p=0.034$).

		Morfina de liberação imediata n=96		Taxa de resposta: Durante o primeiro ciclo de titulação, a prescrição de oxicodona aumentou de forma significativa a taxa de resposta dos pacientes comparado com a titulação de morfina (87,4% versus 72,2%, $p=0,010$). Análise de correlação mostrou que a prescrição de oxicodona foi significativamente associada com a maior taxa de resposta à titulação ($p=0,022$, $OR=3,54$, IC 95%: 1,20 a 10,40). Ademais, o escore inicial na escala numérica de dor teve associação negativa e pacientes com menor escore inicial tiveram maior taxa de resposta ($p<0,001$, $OR=0,39$, IC 95%: 0,24 a 0,63). Reações adversas moderadas a graves: oxicodona 53 de 95 (53,8%) versus morfina 56 de 90 (62,2%), $p=0,374$ • Constipação: oxicodona 39 de 95 (41,1%) versus morfina 39 de 90 (43,3%), $p=0,754$ • Nausea: oxicodona 19 de 95 (20,0%) versus morfina 23 de 90 (25,6%), $p=0,367$ • Vômito: oxicodona 20 de 95 (21,1%) versus morfina 12 de 90 (13,3%), $p=0,165$ • Tontura: oxicodona 15 de 95 (15,8%) versus morfina 10 de 90 (11,1%), $p=0,352$ • Sonolência: oxicodona 2 de 95 (2,1%) versus morfina 4 de 90 (4,4%), $p=0,434$ Reações adversas graves: oxicodona 0 de 95 versus morfina 9 de 90 (10,0%), $p=0,001$
Poulain, 2008¹⁴³	Pacientes com câncer documentado e alívio da dor insuficiente com seu regime opioide atual n=189	Buprenorfina transdérmica (BUP TDS) n=94	Algumas preocupações	Taxa de respondedores: grupo buprenorfina teve 70 em 94 pacientes (74,5%; IC 95%: 65,7 a 83,3) em comparação com o grupo placebo, que teve 47 em 94 pacientes (50,0%; IC 95%: 39,9 - 60,1). A diferença observada entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p=0,0003$).

		Placebo n=94		Intensidade de dor: mensurada em escala de 0 a 10, no grupo buprenorfina, a intensidade da dor permaneceu em 1,5 (1,5) até o final da fase de manutenção; em comparação com o grupo placebo, no qual a intensidade da dor aumentou de 1,5 (1,5) para 2,7 (1,9). Consumos de buprenorfina sublingual de resgate: no grupo buprenorfina transdérmica, o uso de medicamento de resgate permaneceu estável em 1,0 (1,0) comprimido. No grupo placebo, o consumo foi de 0,6 (0,9) até 1,7 (1,4) comprimido ao final da fase de manutenção. Satisfação com o tratamento: a maioria dos pacientes avaliou sua satisfação global com BUP TDS como excelente, muito boa ou boa. No grupo placebo, a maioria classificou como muito boa, boa ou pobre. Reações adversas gerais: a incidência global não foi relatada. • Náusea: buprenorfina 3 de 94 (3,2%) versus placebo 7 de 95 (7,4%) • Vômito: buprenorfina 5 de 94 (5,3%) versus placebo 6 de 95 (6,3%) • Constipação: buprenorfina 9 de 94 (9,6%) versus placebo 2 de 95 (2,1%) • Tontura: buprenorfina 0 de 94 (0%) versus placebo 0 de 95 (0%) Reações adversas sérias: 44 reações foram relatadas, mas os autores consideraram que apenas 2 (náusea e vômito) em 1 paciente eram provavelmente relacionadas ao medicamento de estudo.
Riley, 2015¹⁴⁴	Pacientes que precisassem iniciar um opioide forte oral regular para dor oncológica e não haviam usado opioide	Morfina n=100 Oxicodona n=100	Alto risco de viés	Taxa de resposta a opioide forte de primeira linha: quando participantes eram randomizados para morfina como opioide inicial, 62% (61 de 98) tiveram boa resposta clínica em comparação com 67% (67 de 100) daqueles randomizados para oxicodona. Não houve diferença significativa nas taxas de resposta clínica ao opioide de primeira linha (p=0,48).

	forte no mês anterior N=200			Proporção de participantes que responderam bem à troca: de 21 pacientes que trocaram de morfina para oxicodona, 52% (11 de 21) responderam à oxicodona como tratamento de segunda linha. A resposta geral à morfina de primeira linha mais uma troca foi de 73% (72 de 98). De 12 pacientes que trocaram de oxicodona para morfina, 67% (8 de 12) responderam ao tratamento oral de morfina de segunda linha. A resposta geral à oxicodona de primeira linha mais uma troca para morfina foi de 75% (75 de 100). Não houve diferença em taxas de resposta gerais a depender do medicamento utilizado primeiro ($p=0,81$). Razão clínica que provocou a troca de opioides: efeitos adversos intoleráveis foram a razão mais comum; 8% trocaram por causa de dor não controlada apesar de escalonamento de doses e 28% tiveram uma mistura de dor não controlada com efeitos adversos intoleráveis. Eficácia analgésica de cada opioide: morfina e oxicodona melhoraram de forma significativa todos os índices de dor em pacientes respondedores sem diferenças significantes entre os medicamentos, quando usados em primeira ou segunda linha. Diferença média de porcentagem de alívio da dor na resposta ao opioide de primeira linha: Morfina: -25,82 (IC 95%: -34,04 a -17,60), $p<0,001$ Oxicodona: -30,78 (IC 95%: -39,03 a -22,53), $p<0,001$ Reações adversas gerais: não houve diferença em escores de reações adversas entre morfina e oxicodona entre respondedores e não respondedores ($p>0,05$).

				Reações adversas graves: 5 no grupo morfina e 8 no grupo oxicodona. F) Vômito: morfina 4 (5,6%)/ oxicodona 9 (11,1%) G) Náusea: morfina 6 (8,3%)/ oxicodona 10 (12,3%) H) Constipação: morfina 24 (33,3%)/ oxicodona 18 (22,2%) I) Sonolência: morfina 13 (18,1%)/ oxicodona 12 (14,8%) J) Tontura: morfina 2 (2,8%)/ oxicodona 3 (3,7%) K) Estado de confusão: morfina 2 (2,8%)/ oxicodona 7 (8,6%)
Shi, 2017 ¹⁴⁵	Pacientes com dor oncológica moderada Idade média: 58, 2 (10,6) N= 120	comprimidos de morfina IR (5 a 10 mg) N=60 Oxicodona (10% a 20% da dose total de morfina nas primeiras 24 horas) N=60	Alto risco de viés	Intensidade da dor (sistema de alívio da dor -PAR/OMS) Morfina: 91,0% / Oxicodona: 93,3% Qualidade de vida (subescalas funcionais e de qualidade de vida global EORTC QLQ-C30) Morfina: 67,5±19,4/Oxicodona 67,2±21,2 Eventos adversos (n, %): • Constipação: oxicodona 23 (38,3)/ morfina 24 (40,0) • Náuseas e vômitos: oxicodona 19 (31,7)/ morfina 21 (35,0) • Sonolência: oxicodona 5 (8,3)/ morfina 3 (5,0) • Tontura: oxicodona 4 (6,7)/ morfina 5 (8,3)
van Seventer, 2003 ¹⁴⁶	Pacientes com dor oncológica moderada Idade: 18 anos ou mais N= 131	Fentanila (25 µg/h) transdérmica N=67 Morfina (30 mg) de liberação sustentada N=64	Algumas preocupações	Avaliação Total do tratamento (Wisconsin pain inventory) dia 28 vs linha de base: Fentanila: 4.3 ± 3.5 / Morfina: 3.3 ± 3.9 Constipação dia 28 vs linha de base: Fentanila: 15 (30%) / Morfina: 10 (37%)

Wirz, 2009¹⁴⁷	Pacientes com câncer, dor nociceptiva, terapia com opioides com um dos medicamentos do estudo por mais de 28 dias, tratamento estritamente em ambulatório, pontuação de 0 a 3 na escala ECOG (n = 174)	Hidromorfona de liberação sustentada oral n= 58 Fentanil transdérmico n= 55 Buprenorfina transdérmica n=61	Alto risco de viés	No geral, náuseas e vômitos persistiram em 20,7% dos pacientes após tratamento de longo prazo com opioides. Escala END, intensidade da náusea: não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento (p = 0,632) Escala END, constipação: não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento (p = 0,935) 26 pacientes (14,9%) atenderam à definição de constipação combinando pontuações END para constipação de pelo menos 5, uma pontuação de item do EORTC de 4 e um intervalo sem evacuar por mais de três dias (fentanil transdérmico: 12, buprenorfina transdérmica: 13, hidromorfona oral: 1). As diferenças no uso de laxantes foram insignificantes (p = 0,217). Independentemente da política de prescrição de laxantes, 72 pacientes tratados em ambulatório (41,4%) recusaram-se a tomá-los. Fentanil transdermico vs. Buprenorfina transd. vs. Hidromorfina oral Intensidade da dor (média, SD) ECOG score (0–5) 2.1 ± 1.3 vs. 1.9 ± 0.8 vs. 2.4 ± 0.8, p= 0.012 (ANOVA) EORTC item 1 (1–4) 3 ± 1.2 vs. 3.5 ± 0.8 vs. 2.9 ± 1, p= 0.003 (ANOVA) EORTC item 2 (1–4) 3 ± 1.1 vs. 3.4 ± 0.7 vs. 2.8 ± 1.1, p= 0.003 (ANOVA) EORTC item 3 (1–4) 2.5 ± 1.2 vs. 2.2 ± 1 vs. 2.1 ± 1, p= 0.062 (ANOVA) EORTC item 4 (1–4) 2.4 ± 1.4 vs. 2.2 ± 0.9 vs. 1.9 ± 1, p= 0.029 (ANOVA) EORTC item 5 (1–4) 1.6 ± 1 vs. 1.4 ± 0.8 vs. 1.6 ± 0.7, p= 0.511 (ANOVA) Dor em repouso (END, média, SD) (min, max, median): 2.8 ± 2.8 (0, 5.1, 2.6) 3 ± 2.3 (0, 4.8, 2.9) 3.3 ± 1.9 (0, 4.6, 3.2) p=0.505 (ANOVA)

				Observação: Estudo aberto. Viés para as medidas de resultado, os pacientes sabiam qual tratamento estavam recebendo, o preenchimento das escalas era dependente da lembrança do paciente.
Zecca, 2016¹⁴⁸	Pacientes com dor oncológica moderada / grave, com escore ≥ 5 END (n=187)	Morfina oral liberação controlada n= 94 Oxicodona oral de liberação controlada n=91	Alto risco de viés	Descontinuaram o tratamento devido a EAs: 9 pacientes (3 com morfina e 6 com oxicodona) EAs foram considerados "não relacionados" com o medicamento do estudo: 4 pacientes (2 em ambos os grupos). Ponto final de tolerância primária na amostra geral, por idade e função renal EA durante o tratamento: 84,0% morfina e 84,6% oxicodona, diferença de risco (DR) não ajustado 0,6% (IC 95% de -11,0% a 9,9%) Diferença de risco ajustada pelo centro não foi substancialmente diferente da estimativa não ajustada (DR -1,0%, IC 95% de -11,8% a 9,8%). Análise ajustada por idade (<70 anos vs. ≥ 70 anos): DR 6,8% (IC 95% 21,2% a 7,5%) vs. 15% (IC 95% 3,3% a 33%), P = 0,11, respectivamente, em pacientes mais jovens e mais velhos Análise ajustada pela função renal (e-GFR <60 mL/minuto vs. ≥ 60 mL/minuto): 6,2% (95 % CI 18,5% a 5,9%) vs. 1% (95% CI 24% a 26%) P = 0,63, em pacientes com função renal normal e moderadamente comprometida. Perfil de Efeito Adverso Pacientes que relataram piora da linha de base para acompanhamento de pelo menos 2 pontos por grupo de tratamento: oxicodona vs. morfina:

				piora da náusea (15% vs. 21%, RD 95% CI 17% a 5%) constipação (25% vs. 35%, 95% CI 23% a 4%) boca seca (16% vs. 22%, RD 95% CI 18% a 5%) sonolência (32% vs. 35%, 95% CI (RD 10% a 17%) alucinações visuais (3 vs 4), resolveram espontaneamente e não exigiram a interrupção do tratamento, exceto em um paciente Em ambos os grupos, cerca de dois terços dos pacientes receberam prescrição de laxantes, enquanto os antieméticos foram usados com menos frequência (cerca de 40%). Alívio da dor e dosagem de opioides END 0 a 10, pontuação média de intensidade de dor: 3,3 morfina vs. 3,5 oxicodona, diferença entre os grupos de 0,3 (IC de 95% 0,8 a 0,3) após o ajuste para a intensidade da dor basal. END ajustada para idade, função renal, sexo e quimioterapia em curso, bem como para a intensidade da dor basal: diferença de intensidade da dor de acompanhamento entre os dois medicamentos foi 0,4 e IC 95% 1,0 a 0,2). Dose diária equivalente de morfina oral (MEDD) média prescrita no início do estudo foi comparável entre morfina vs. oxicodona (30,9 mg e 36,6 mg, respectivamente); final do estudo MEDD médio, incluindo em torno do relógio e conforme as doses necessárias (53,9 mg para morfina e 69,8 mg para oxicodona) apontam para um escalonamento de dose de opioide semelhante para os dois medicamentos, com uma diferença entre os grupos de 1,8% (IC de 95% 5,4% a 1,7%).

				Observação: Estudo aberto, viés de aferição dos eventos adversos, uma vez que são escalas autoreferidas e o paciente sabe o medicamento que está utilizando.

Legendas: ANOVA: teste de análise de variância; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; END: escala numérica da dor; EORCT: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life* - Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Qualidade de Vida do Câncer; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Morfina SR: morfina de liberação sustentada; NS: não significante; OMS: Organização Mundial da Saúde; OR: *odds ratio*; PP: por protocolo; QVRS: qualidade de vida relacionado à saúde; Tapentadol ER: tapentadol de liberação prolongada; Tto: tratamento; Vs.: versus.

Versão preliminar

Quadro BG. Caracterização dos estudos de dor crônica musculoesquelética selecionados após a busca estruturada.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
Dor lombar crônica				
Allan et al., 2005¹⁴⁹	Indivíduos com dor lombar crônica Média de idade: 54 anos N = 680 Fentanil: 248 Morfina: 162	Intervenção: Fentanil transdérmico dia 1: (25 g/h; intervalo, 25–50 g/h) Final: 57 g/h (50 g/h; intervalo, 12,5–250 g / hr) Comparador: Morfina de liberação sustentada dia 1: 58 mg (mediana, 60 mg; intervalo, 6-130 mg) Final: 140 (mediana, 80 mg; intervalo, 6-780 mg)	Algumas preocupações	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade da dor</u> Escala visual de dor (0 a 100-mm)- média (DP) • Fentanil: 56,0 (1,5) • Morfina: 55,8 (1,5) <u>Qualidade de vida</u> SF-36- média (DP) • Componente físico: Fentanil: 30,8 (0,5) / Morfina: 30,5 (0,6) • Componente mental: Fentanil: 41,1 (0,8) / Morfina: 44,2 (0,8) Efeitos adversos –nº (%) • Fentanil: 125 (37) • Morfina: 104 (31) Constipação • Fentanil: 176 (52) • Morfina: 220 (65) Náusea • Fentanil: 183 (54) • Morfina: 169 (50) Vômito • Fentanil: 97 (29) • Morfina: 89 (26) Sonolência • Fentanil: 92 (27) • Morfina: 102 (30) Tontura • Fentanil: 85 (25)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Morfina: 81 (24) Diarreia • Fentanil: 61 (18) • Morfina: 47 (14)
Buynak et al, 2010¹⁵⁰	Indivíduos com dor lombar crônica Média de idade: 50,0 (14,21) N = 981	Intervenção: Oxicodona (liberação controlada)- 20-50 mg Comparador: Tapentadol (liberação estendida)- 100- 250 mg Placebo	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade da dor</u> Escala Numérica de dor (0-10)- diferença entre as médias • Tapentadol vs. placebo: -0,8 (IC 95%: -1,22, -0,47); p <0,001. • Oxicodona vs. Placebo: -0,9 (IC 95%: -1,24, -0,49); p <0,001) <u>Eventos adversos n° (%)</u> Náusea • Placebo: 29 (9,1) • Tapentadol 64 (20,1) • Oxicodona 113 (34,5) Constipação • Placebo: 16 (5,0) • Tapentadol: 44 (13,8) • Oxicodona: 88 (26,8) Vômito • Placebo: 5 (1,6) • Tapentadol: 29 (9,1) • Oxicodona 63 (19,2) Boca seca • Placebo: 7 (2,2) • Tapentadol: 26 (8,2) • Oxicodona 12 (3,7) Diarreia • Placebo: 23 (7,2) • Tapentadol: 19 (6,0)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				Oxicodona 8 (2,4)
Chu et al, 2012¹⁵¹	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 18 a 70 anos, Grupo placebo: n= 70 Grupo morfina: n= 69	Intervenção: Morfina de liberação sustentada 78 mg/dia Comparador: Placebo	Algumas preocupações	Avaliação após 1 mês Intensidade da dor Escala visual de dor (0-100 mm) - média (DP) Morfina: 26.7 (± 19.3) Placebo: 16.3 (± 22.4) Incapacidade Questionário Roland Morris (0-24 pontos)- média (DP) Morfina: 2.02 (± 3.06) Placebo: 0.51 (± 4.14) Eventos adversos n° (%) Constipação Morfina: 5 (10%) Placebo 1 (2%) Sedação Morfina: 8 (17%) Placebo 1 (2%) Boca seca Morfina: 0 Placebo 1 (2%) Ansiedade Morfina: 1 (2%) Placebo 0 Disfunção erétil Morfina: 1 (2%) Placebo 0
Hale et al, 2009¹⁵²	Indivíduos com dor lombar crônica e	Intervenção: Tapentadol de liberação	Algumas preocupações	Avaliação após 11 semanas Intensidade da dor

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
	osteoartrite Idade: 55,9 (11,96) N = 878 Tapentadol: 679 Oxicodona: 170	imediate (50 ou 100 mg) Comparador: Oxicodona de liberação imediata (10 or 15 mg)		Escala Numérica de dor- média (DP) • Tapentadol 4.9 • Oxicodona: 5.2 <u>Eventos adversos:</u> Eventos gastrointestinais n° (%) (Tapentadol: 44,2%/Oxicodona: 63,5%) Náusea • Tapentadol 125 (18,4) • Oxicodona: 50 (29,4) Constipação • Tapentadol 87 (12,8) • Oxicodona: 46 (27,1) Eventos do sistema nervoso n° (%) (Tapentadol: 36,7%/ Oxicodona: 37,1%) Tontura • Tapentadol 123 (18,1) • Oxicodona: 29 (17,1) Sonolência • Tapentadol: 69 (10,2) • Oxicodona: 16 (9,4)
Katz et al., 2015¹⁵³	Indivíduos com dor lombar crônica moderada a grave Idade: 49,2 (13,3) N = 389 Oxicodona: 193 Placebo: 196	Intervenção: Oxicodona (ER) de liberação estendida Comparador: Placebo	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade da dor</u> Escala Numérica de dor- média (SE) • Oxicodona vs. Placebo: -1,56 (0,267); p < 0,0001 <u>Qualidade de vida</u> 12-item <i>health survey</i> SF-12v2 – média (DP) Componente físico: • Oxicodona: 33.7 (10.2) • Placebo: 34.4 (10.3) Componente mental

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Oxicodona: 55.0 (10.0) • Placebo: 55.6 (9.7) <u>Incapacidade</u> Questionário Roland Morris- média (DP) • Oxicodona: 8.4 (5.0) • Placebo: 8.4 (5.4) <u>Eventos adversos n (%)</u> Náusea • Oxicodona: 21 (10,9) • Placebo: 9 (4,6) Constipação • Oxicodona: 10 (5,2) • Placebo: 1 (0,5)
Rauck et al, 2007¹⁵⁴	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 30 a 70 anos N = 266 Sulfato de morfina: 121 Oxycontin: 122	Intervenção: OxyContin (comprimidos de cloridrato de oxicodona de liberação controlada) Comparador: Cápsulas de sulfato de morfina de liberação prolongada	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 8 semanas</u> 12-item <i>health survey</i> (SF-12)- média (DP) Domínio físico • Sulfato de morfina: 22.6 • Oxycontin: 18.6 Domínio mental • Sulfato de morfina: 23.0 • Oxycontin: 16.4
Steiner et al, 2011¹⁵⁵	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 49,4 (12,99) N = 541 Buprenorfina: 257 Placebo: 284	Intervenção: Buprenorfina transdérmica Comparador: Placebo	Algumas preocupações	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade de dor</u> Escala numérica da dor (0-10 pontos) • Buprenorfina transdérmica vs. Placebo: 0,58 (IC 95%: 1,02 a 0,14) <u>Perturbação do sono</u> subescala <i>Medical Outcomes Study</i>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				Buprenorfina transdérmica vs. Placebo: 4,4 (IC 95%: 7,5 a 1,3) <u>Eventos adversos gerais n° (%)</u> - Buprenorfina transdérmica: 140 (55) - Placebo: 146 (52) Náusea Buprenorfina transdérmica: 32 (13) Placebo: 31 (11) Constipação Buprenorfina transdérmica: 9 (4) Placebo: 3 (1) Tontura Buprenorfina transdérmica: 10 (4) Placebo: 3 (1) Sonolência Buprenorfina transdérmica: 4 (2) Placebo: 6 (2)
Ueberall et al., 2016¹⁵⁶	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 30 a 70 anos Oxicodona: 301 Morfina: 300	Intervenção: Oxicodona (106,6±37,4 mg MEQ, mediana 120, 95% IC 102,9–110,3; <i>P</i>=0.033) Comparador: Morfina (103,8±39,3 mg, mediana 100, 95% IC 99,9–107,7; <i>P</i>=0.003)	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 12 semanas:</u> <u>Intensidade da dor</u> Escala visual de dor (0-100 mm) Oxicodona: 27,1 (21,3) Morfina: 28,6 (21,7) <u>Qualidade de vida</u> Inventário de dor (QLIP- 0 A 40 pontos)- n° (%) *40 pontos=menos afetado Oxicodona: 166 (55,3%) Morfina: 146 (48,7%) <u>Eventos adversos gerais n°. (%)</u> Náusea Oxicodona: 9 (3)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Morfina: 14 (4.7) Constipação • Oxicodona: 166 (55.3) • Morfina: 170 (56.7) Tontura • Oxicodona: 24 (8) • Morfina: 28 (9,3)
Ueberall et al., 2015¹⁵⁸	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 30 a 70 anos N = 453 Oxicodona: 158 Morfina: 151 Oxicodona/naloxona: 144	Intervenção: Oxicodona: 120,0 (mediana: 120; intervalo: 60- 180) Comparador: Morfina: 126,7 (mediana: 120; intervalo 80-180) Oxicodona/naloxona: 124,1 (mediana: 120; intervalo: 40–160)	Alto risco de viés	Avaliação após 12 semanas: ≥50% Intensidade da dor (índice de intensidade de dor lombar-LBPix) • Oxicodona: 58,9% • Morfina: 52,5% • Oxicodona/naloxona: 75% ≥50% Incapacidade (índice de incapacidade de dor- mPDI) • Oxicodona: 49% • Morfina: 46,2% • Oxicodona/naloxona: 61,1% ≥50% Qualidade de vida (inventário de comprometimento da qualidade de vida pela dor- QLIP): • Oxicodona: 48,3% • Morfina: 37,3% • Oxicodona/naloxona: 66% ≥50% Função intestinal (Índice de função intestinal/ constipação induzida por opioides) • Oxicodona: 96 (63,6) • Morfina: 85 (53,8) ≥50% Eventos adversos (relatórios espontâneos durante visitas ao paciente)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Oxicodona: 44% • Morfina: 37%
Webster et al., 2006¹⁵⁸	Indivíduos com dor lombar crônica Idade: 47,9 N = 719 Oxicodona: 206 Placebo: 101	Intervenção: Oxicodona (20 mg) Comparador: Placebo	Alto risco de viés	Avaliação após 12 semanas Intensidade da dor Escala Numérica de dor (0-10)- média (DP) • Oxicodona: 4,0 (2,53) • Placebo: 5,2 (3,05) Eventos adversos (0 nenhum, 1 leve, 2 moderado, 3 grave): Constipação: • Oxicodona: 0,71* • Placebo: 0,28 Tontura • Oxicodona: 0,37 • Placebo: 0,13
Wild et al., 2010¹⁵⁹	Indivíduos com dor lombar crônica e osteoartrite Idade: 58,1 (11,83) N = 1170 Tapentadol: 849 Oxicodona: 223	Intervenção: Tapentadol (100 a 250 mg) Comparador: Oxicodona (20 a 50 mg)	Alto risco de viés	Avaliação após 12 meses Escala Numérica de dor (0-10)- média (SE) • Tapentadol: 4,4 (0,09) • Oxicodona: 4,5 (0,17) Eventos adversos n°. (%) • Tapentadol: 191 (85,7) • Oxicodona: 769 (90,6)
Osteoartrite				
Afilalo et al, 2010¹⁷³	Indivíduos com osteoartrite Idade: 30 a 70 anos N = 1023 Oxicodona: 345 Tapentadol: 346 Placebo: 339	Intervenção: Tapentadol (100-250 mg) Comparador: Oxicodona (20-50 mg) Placebo	Algumas preocupações	Avaliação após 12 semanas Intensidade da dor Escala numérica de dor (0-10 pontos) • Tapentadol vs. Placebo: -0,7 (95% IC: 1,04 a -0,33) • Oxicodona vs. Placebo: -0,3 (95%IC: 0,67 a -0,00)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				<u>Qualidade de vida</u> (mudanças do <i>Least squares mean</i> comparado a linha de base) SF36- componente físico • Oxicodona: 3,7 • Tapentadol: 6,2 • Placebo: 3,5 <u>Eventos adversos</u> • Placebo: 61,1% (206/337), • Tapentadol: 75,9% (261/344) • Oxicodona: 87,4% (299/342)
Hartrick et al, 2009¹⁶¹	Indivíduos com osteoartrite no quadril ou joelho Idade: 18 a 80 anos N = 659 Placebo: 169 Oxicodona: 172 Tapentadol: 168	Intervenção: Tapentadol de liberação imediata 75 mg Comparador: Placebo Oxicodona 10 mg	Alto risco de viés	<u>Avaliação final após 43 dias</u> <u>Alívio total da dor (TOTPAR)- média (DP)</u> • Placebo: 259.0 (201.21) • Oxicodona: 391.9 (212.55) • Tapentadol: 384.5 (211.09) <u>Eventos adversos n°. (%):</u> Tontura • Placebo: 8 (5) • Oxicodona: 40 (23) • Tapentadol: 44 (26) Náusea • Placebo: 9 (5) • Oxicodona: 70 (41) • Tapentadol: 35 (20) Constipação • Placebo: 4 (2) • Oxicodona: 45 (26) • Tapentadol: 11 (7)
Langford et	Indivíduos com	Intervenção:	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 6 semanas</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
al, 2006 ¹⁶²	osteoartrite Idade: 66 (0,7) N = 399 Fentanil transdérmico: 202 Placebo: 197	Fentanil transdérmico (<i>patches</i> substituídos a cada 72h) Comparador: Placebo		<u>Intensidade da dor</u> Escala visual de dor (0-100mm)- média (SEM) • Fentanil transdérmico: - 23,6 (1,8) • Placebo: -17,9 (1,9) <u>Função</u> WOMAC (0-100)- média (SEM) • Fentanil transdérmico: -3,9 (0,4) • Placebo: -2,4 (0,4) <u>Qualidade de vida</u> SF36- componente físico • Fentanil transdérmico: 3,4 (0,5) • Placebo: 2,4 (0,5) SF36- componente mental • Fentanil transdérmico: -0,9 (0,9) • Placebo: 1,1 (0,7)
Markenson et al, 2005 ¹⁶³	Indivíduos com osteoartrite Idade: 30 a 70 anos N = 107 Placebo: 51 Oxicodona: 56	Intervenção: Oxicodona Comparador: Placebo	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 11 semanas</u> <u>Intensidade de dor</u> WOMAC (0-100) <i>Least Squares Mean (SE)</i> • Oxicodona: 44.8 (2.8) • Placebo: 59,7 (3.1.) <i>Brief Pain Inventory</i> (0 a 10 pontos) média (SE) • Oxicodona: 5.1 (0.3) • Placebo: 6,0 (0,3) <u>Eventos adversos n° (%)</u> Tontura • Placebo: 3 (5.9) • Oxicodona: 18 (32.1) Náusea

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Placebo: 7 (13.7) • Oxicodona: 23 (41.1) Constipação • Placebo: 5 (9.8) • Oxicodona: 27 (48.2) Sonolência • Placebo: 5 (9.8) • Oxicodona: 18 (32.1)
Serrie et al, 2017¹⁶⁴	Indivíduos com moderada a grave osteoartrite crônica do joelho Idade: 62,4 (9,4) N = 990 Tapentadol (n=319) Oxicodona (n=331) Placebo (n=337)	Intervenção: Oxicodona: dosagem máxima 50 mg Comparador: Tapentadol: dosagem máxima 250 mg Placebo	Algumas preocupações	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade da dor:</u> Escala Numérica de dor (0-10 pontos)- • Tapentadol: 4,7 • Oxicodona: 5 • Placebo: 4,9 *Dados relatados em gráfico diferença entre as médias: • Tapentadol vs. placebo: 0,3 (95% CI -0,61 a 0,09) • Oxicodona CR vs. placebo: 0,2 (95% CI - 0,16, a 0,54) Qualquer evento adverso n°. (%) • Placebo: 187 (55,5) • Tapentadol: 214 (67,1) • Oxicodona: 281 (84,9) Qualquer evento adverso sério n°. (%) • Placebo: 4 (1,2) • Tapentadol: 2 (0,6) • Oxicodona: 13 (3,9) Problemas gastrointestinais • Placebo: 92 (27,3) • Tapentadol 133 (41,7) • Oxicodona: 224 (67,7) Doenças do sistema nervoso

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Placebo: 67 (19,9) • Tapentadol: 130 (40,8) • Oxicodona: 152 (45,9%)

Legenda: DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SE: erro padrão; SEM: erro padrão da média; SF-36 e SF-12: short form – avaliação de qualidade de vida com 36 ou com 12 perguntas; Vs.: versus; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities

Quadro BH. Caracterização dos estudos de dor neuropática selecionados após a busca estruturada.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Gimbel, 2003¹⁶⁵	Pacientes com síndrome dolorosa consistente com polineuropatia distal simétrica dolorosa, história de dor nos dois pés (intensidade ≥ 5 em escala numérica de 0 a 10) por mais do que metade do dia por pelo menos 3 meses antes do estudo; dor ao menos moderada na ausência de qualquer opioide por 3 dias antes de receber medicamento de estudo N=159	Oxicodona N=82 Placebo N=77	Algumas preocupações	Dor: Intensidade média de dor mensurada de 0 a 10, mudança desde o <i>baseline</i> (<i>Least mean squares</i>): oxicodona: -2.0 (0.23) versus placebo: -1.0 (0.23); $p < 0.001$ Incapacidade: "Não foram observadas diferenças significativas entre oxicodona e placebo para função física." Qualidade de vida: "Não foram observadas diferenças significativas entre oxicodona e placebo para escala SF-36." Qualidade do sono: Qualidade do sono mensurada de 0 a 10, mudança desde o <i>baseline</i> (<i>Least squares means</i>): oxicodona: 1.2 (0.24) versus placebo: 0.5 (0.24); $p = 0.024$ Reações adversas gerais: oxicodona 80 de 82/ placebo 52 de 77 • Constipação: oxicodona 35 de 82/ placebo 11 de 77 • Sonolência: oxicodona 33 de 82/ placebo 1 de 77 Reações adversas graves: oxicodona 14 de 82/ placebo 9 de 77 Abandono de tratamento por qualquer causa: dos 12 indivíduos que interromperam tratamento devido ao controle inadequado da dor, 1 estava no grupo da oxicodona CR e 11 estavam no grupo do placebo ($p = 0,002$).
Schwartz, 2010¹⁶⁶	Adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 com neuropatia periférica diabética por pelo menos 6 meses e HbA1c $\leq 11\%$ por pelo menos 3 meses; 3 meses de histórico de uso de medicamento	Tapentadol N=199 Placebo N=196	Alto risco de viés	Dor: Intensidade média de dor, escala numérica de 0 a 11, mudança desde o <i>baseline</i> (<i>Least mean squares</i>): oxicodona: 0,0 versus placebo: 1,4; Diferença média (<i>least mean squares</i>) entre tapentadol e placebo: -1.3 (IC95%: -1.70 a -0.92; $P < 0,001$). Reações adversas gerais: tapentadol 139 de 196/ placebo 100 de 193 • Desordens gastrointestinais: tapentadol 57 de 196/ placebo 27 de 193 • Constipação: tapentadol 12 de 196/ placebo 2 de 193 • Desordens do SNC: tapentadol 37 de 196/ placebo 27 de 193

	analgésico e não satisfação com o tratamento atual N=395			• Tontura: tapentadol 15 de 196/ placebo 3 de 193 • Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: tapentadol 24 de 196/ placebo 21 de 193 Reações adversas graves: tapentadol 10 de 196/ placebo 3 de 193 Abandono de tratamento por qualquer causa: tapentadol 59 de 196/ placebo 59 de 193
Vinik, 2014¹⁶⁷	Adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, neuropatia diabética dolorosa crônica por pelo menos 6 meses; Regime diabético otimizado por mais de 3 meses antes da triagem consistindo de dieta, hipoglicemiante oral ou terapia com insulina; 3 meses de histórico de uso analgésico e insatisfação com o tratamento atual N=320	Tapentadol ER N=168 Placebo N=152	Algumas preocupações	Mudança Média (DP) na intensidade de dor: Tapentadol ER: 0.28 (2.04) Placebo: 1.30 (2.43) <i>Least square mean difference</i> tapentadol - placebo: -0.95 (IC 95%: -1.42 a -0.49), p<0,001 Alcançar pelo menos 30% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12 Tapentadol: 55,4% (92/166) Placebo: 45,4% (69/152), p=0.032 Alcançar pelo menos 50% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12 Tapentadol: 40,4% (67/166) Placebo: 28,9% (44/152); p=0.015 Inventário Breve da dor -mudança de intensidade da dor média (DP) no ponto duplo cego Tapentadol: -3.0 (2.16) Placebo: -2.3 (2.33); p=0.003 SF-36, Domínio funcionamento físico, mudança média (DP) no ponto duplo cego Tapentadol: 0.1 (7.50) Placebo: -1.7 (7.44); p=0.085 SF-36, domínio saúde geral, mudança média (DP) no ponto duplo cego Tapentadol: -0.4 (6.04) Placebo: -0.8 (6.39); p=0.444 Reações adversas gerais: Tapentadol 132 de 166/ Placebo: 93 de 152 A) Constipação: Tapentadol 9 de 166/ Placebo: 0 de 152 B) Tontura: Tapentadol 12 de 166/ Placebo: 3 de 152

				C) Sonolência: Tapentadol: 10 de 166/ Placebo: 1 de 0.7 D) Insônia: Tapentadol: 9 de 166/ Placebo: 4 de 152 Eventos adversos graves: Tapentadol 8 de 166/ Placebo 9 de 152 Abandono de tratamento por qualquer causa: Tapentadol: 28% (46/166), Placebo: 30% (45/152)
Simpson, 2016¹⁶⁸	Pacientes com diabetes do tipo 1 ou 2 pelos 6 meses anteriores com controle glicêmico estável pelos últimos 3 meses e tendo experimentado neuropatia diabética dolorosa pelo mínimo de 6 meses (em terapia analgésica não opioide convencional estável) N=186	Buprenorfina N=93 Placebo N=93	Alto risco de viés	Alcançar pelo menos 30% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12 buprenorfina: 51,7% [46 de 89] placebo: 41,3% [38 de 92] Alteração da avaliação inicial na pontuação média do END para menor intensidade de dor, média (DP) buprenorfina: -2.17 (1.82) (n=89) placebo: -1.14 (2.24) (n=92); p<0.05 Pontuação média da escala categórica para alívio da dor (0 a 5) buprenorfina: 1.74 (1.23) (n=89) placebo: 2.32 (1.35) (n=92); p<0.05 Alteração da avaliação inicial na média do SF-MPQ, escore total buprenorfina: -6.71 (7.28) (n=89) placebo: -5.30 (8.53) (n=92); p=0,09 Alteração da avaliação inicial do HRQOL (SF-36) - funcionamento físico, média (DP) buprenorfina: 2.72 (13.99) (n=89) placebo: 1.22 (16.07) (n=92); p=0.21 Alteração da avaliação inicial do HRQOL (SF-36) - saúde geral, média (DP) buprenorfina: 5.00 (17.01) (n=89) placebo: 48.30 (23.51) (n=92); p=0.21 Alteração da avaliação inicial na média do DSIS, média (DP) buprenorfina: -3.53 (2.51) (n=89) placebo: -2.38 (2.59) (n=92); p<0.05

				Reações adversas gerais: Buprenorfina: 87 de 93/ placebo: 76 de 93 Eventos adversos específicos: Os eventos adversos mais relatados no grupo buprenorfina foram náusea (43,0%) e constipação (31,2%) e no grupo placebo foram infecção do trato respiratório superior (12,9%) e dor de cabeça (9,7%). Eventos adversos graves buprenorfina: 10 de 93 placebo: 9 de 93 Eventos adversos sérios buprenorfina: 7 de 93 placebo: 4 de 93 Abandono de tratamento por qualquer causa: 37 (39,8%) dos pacientes no grupo buprenorfina e 24 (25,8%) daqueles no grupo placebo abandonaram o estudo. As principais razões foram eventos adversos (n=28) no grupo buprenorfina e controle inadequado da dor (n=9) no grupo placebo

Legenda: DP: desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SF-36: short form – avaliação de qualidade de vida com 36 perguntas; HRQOL: questionário de qualidade de vida relacionado à saúde; DSIS: escala de interferência de sono diário.

Quadro BI. Caracterização dos estudos de dor não específica selecionados após a busca estruturada.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Allan, 2001¹⁶⁹	Adultos com dor crônica não oncológica que exigisse tratamento contínuo com opioides potentes por seis semanas antes do ensaio. Eles deveriam ter alcançado um controle moderado da dor com uma dose estável de opioide oral por sete dias antes do ensaio N=256	fentanila transdérmica n=126 morfina oral de liberação controlada n=130	Alto risco de viés	Dor: Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57.8, intervalo 33.1-82.5 versus média 62.9, intervalo 41.2-84.6; $p<0.001$), independente da ordem de tratamento SF-36, Funcionamento físico, médio (IC 95%) Fentanila: 35.4 (32.2 a 38.7)/ Morfina: 34.9 (31.7 a 38.2); $p=0.712$ SF-36, saúde geral, média IC 95% Fentanila: 42.5 (39.6 a 54.4)/ Morfina: 40.7 (37.8 a 43.5); $p=0.246$ Reações adversas gerais: Fentanila: 74%; morfina: 70% • Tontura: fentanila: 28 de 250/ morfina: 9 de 238 • Constipação: fentanila: 41 de 250/ morfina: 52 de 238 • Boca seca: fentanila: 21 de 250/ morfina: 22 de 238 • Sonolência: fentanila: 45 de 250/ morfina: 34 de 238 Eventos adversos graves: fentanila: 2,8%/morfina: 3,8% Abandono de tratamento por qualquer causa: Fentanila: 16% (10) / morfina: 9% (11) Preferências: Uma proporção maior de pacientes preferiu a fentanila transdérmica à morfina (138 (65%) versus 59 (28%); $p<0,001$). As principais razões para preferir a fentanila foram melhor alívio da dor, maior conveniência e menos EA.
Nicholson, 2006¹⁷⁰	Adultos de 18 a 85 anos com dor não oncológica moderada a severa, com indicação de tratamento contínuo com analgésico	KADIAN (sulfato de morfina de liberação prolongada revestido com	Alto risco de viés	Dor: Não houve diferença significativa na mudança desde a linha de base entre os dois grupos de tratamento. Somente o grupo da morfina alcançou diminuição clínica significativa e dor (diferença de 2 pontos ou mais) na semana 24 (morfina: -2.0 versus oxicodona: -1.4) Pontuação média da escala de dor no início: Morfina: 7.2/ Oxicodona: 7.4 Pontuações médias da escala de dor na semana 24: Morfina: 5.3/ Oxicodona: 6.0

	opioide de liberação sustentada N=112	polímero [P-ERMS]) N=53 OxyContin (comprimidos de cloridrato de oxicodona de liberação controlada [CRO]) N=59	Qualidade de vida: Com relação ao grau de melhora a partir da linha de base, o grupo oxicodona teve maior aumento do que o grupo morfina na semana 4 ($p=0.024$), e ambos os grupos demonstraram grau significativo de melhora até a semana 24 ($p<0.05$). PCS escores na linha de base: morfina: 26.4/ oxicodona: 31.1 PCS escores na semana 24: morfina: 28.9/ oxicodona: 33.2 Qualidade do sono: Pacientes em ambos os grupos tiveram melhora significativa nos escores de sono. Na semana 24, o escore médio de sono e a mudança desde o <i>baseline</i> com morfina foi significativamente melhor do que com oxicodona ($p<0.05$) Pontuação média da escala de sono no início: Morfina: 6.1/ Oxicodona: 6.4 Pontuação média da escala de sono na semana 24: Morfina: 3.5/ Oxicodona: 4.8 Eventos adversos específicos: • Constipação: Morfina: 13 de 50/ Oxicodona: 6 de 58 • Nausea: Morfina: 7 de 50/ Oxicodona: 8 de 58 • Sonolência: Morfina: 5 de 50/ Oxicodona: 4 de 58 • Desordem cognitiva: Morfina: 2 de 50/ Oxicodona: 1 de 58 • Tontura: Morfina: 1 de 50/ Oxicodona: 3 de 58 • Sedação: Morfina: 0 de 50/ Oxicodona: 3 de 58 Eventos adversos graves: 12 pacientes tiveram EA grave, somente um deles foi considerado relacionado ao tratamento, um paciente do grupo morfina teve alteração de status mental. O paciente se retirou do estudo e se recuperou completamente. O estudo não especificou o número de eventos por grupo. Abandono de tratamento por qualquer causa: 28 pacientes, 15 no grupo morfina e 13 no grupo oxicodona interromperam o uso do medicamento devido a eventos adversos, geralmente uma desordem gastrointestinal ou do sistema nervoso central. Preferências: Pacientes em ambos os grupos expressaram mais satisfação com seu medicamento de estudo e até o final do estudo, não foram encontradas diferenças significativas. Mudança desde o <i>baseline</i> até a semana 24: Morfina: +2.6/ Oxicodona: +1.7; $p<0.001$

Landau, 2007¹⁷¹	Adultos com pelo menos 2 meses de dor não relacionada ao câncer controlada com opioides orais; com uso de ≥ 2 comprimidos/dia no mês anterior ao início do estudo; teve pontuação < 7 para “dor em média nas últimas 24 horas” Breve Inventário da Dor (escala de 0 = sem dor a 10 = dor tão forte quanto você pode imaginar); e com controle da dor bom, muito bom ou excelente (escala categórica de 6 pontos de muito ruim a excelente) com seu medicamento atual N=267	Buprenorfina TDS (BTDS) N=129 Placebo emplastro N=138	Alto risco de viés	Dor: A proporção de participantes com tratamento inefetivo durante a avaliação duplo-cega foi menor no grupo BTDS em comparação com o grupo placebo (51,2% versus 65,0%, respectivamente). O <i>odds</i> de tratamento inefetivo foi 1.79 vezes maior no grupo placebo do que com BTDS (IC 95%: 1.09 – 2.95; $p=0.022$). O tempo mediano desde a dose inicial do medicamento na fase duplo-cega até a primeira ocorrência de tratamento inefetivo foi de 10 dias no grupo BTDS e de 3 dias no grupo placebo ($p=0.011$). Reações adversas gerais: BTDS: 62 de 129/ Placebo: 55 de 138 • Tontura: BTDS: 0 de 129/ Placebo: 0 de 138 • Sonolência: BTDS: 3 de 129/ Placebo: 1 de 138 • Dor de cabeça: BTDS: 5 de 129/ Placebo: 3 de 138 Reações adversas graves: Nenhuma morte ou outros eventos adversos graves foram relatados durante a fase duplo-cega. Abandono de tratamento por qualquer causa: 12 participantes (6 por grupo de tratamento) interromperam o tratamento de forma prematura, principalmente por causa de evento adverso na fase duplo-cega.
Sorge, 2004¹⁷²	Pacientes adultos recebendo tratamento hospitalar ou ambulatorial para dor crônica grave ou muito grave relacionada a câncer ou outros agravos justificando tratamento com opioides fortes como buprenorfina N=137	Buprenorfina TDS (transdérmica) N=90 Placebo N=47	Alto risco de viés	Dor: Na fase duplo-cega, pacientes que receberam buprenorfina TDS tiveram melhora mais pronunciada na intensidade geral da dor comparados aos pacientes no grupo placebo (mensurada pela proporção de relatos diários relatando dor leve e moderada). Qualidade de vida: A duração geral de sono não interrompido por dor melhorou durante a fase duplo cega em pacientes recebendo buprenorfina TDS, enquanto deteriorou naqueles recebendo placebo. Essas diferenças não foram avaliadas quanto a significância estatística. Reações adversas gerais: Buprenorfina TDS: 54,4%/ Placebo: 42,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. • Nausea: Buprenorfina TDS: 8 de 90/ Placebo: 4 de 47 • Tontura: Buprenorfina TDS: 1 de 90/ Placebo: 1 de 47

			• Sonolência: Buprenorfina TDS: 1 de 90/ Placebo: 0 de 47 • Vômito: Buprenorfina TDS: 4 de 90/ Placebo: 3 de 47 • Constipação: Buprenorfina TDS: 2 de 90/ Placebo: 1 de 47 Eventos adversos graves: Nenhuma morte ocorreu durante o período de 15 dias de estudo e nenhum dos 4 eventos adversos sérios relatados foi julgado como relacionado ao medicamento de estudo. Abandono de tratamento por qualquer causa: 8 pacientes terminaram o estudo de forma prematura, 6 no grupo buprenorfina TDS e 2 no grupo placebo. No grupo buprenorfina, as razões para abandono foram alívio insuficiente da dor e eventos adversos. No grupo placebo, 1 paciente se retirou por ineficácia e outro tentou suicídio.

Legenda: BTDS: buprenorfina de sistema transdérmico; EA: evento adverso; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PCS: *Physical component summary* (escore sumário do componente físico do SF-36); TDS: transdérmico

A seguir, estão descritos apenas os resultados para os desfechos primários das meta-análises *pairwise* e em rede. Em caso de meta-análise *pairwise*, estão descritas somente as comparações entre tratamentos ativos. As informações completas estão descritas no Relatório de Recomendação nº 644 da Conitec¹³⁴.

Dor crônica oncológica

Redução da dor

Três estudos foram incluídos na análise de redução de dor de origem oncológica. Os estudos relataram dor de formas diferentes nos estudos, principalmente por escala numérica da dor (END) e por escala visual analógica (EVA). Com o objetivo de comparar os tratamentos, os resultados foram reunidos com diferenças de médias padronizadas (DMP). Os resultados das análises estão descritos nas **Figuras CM a CQ**.

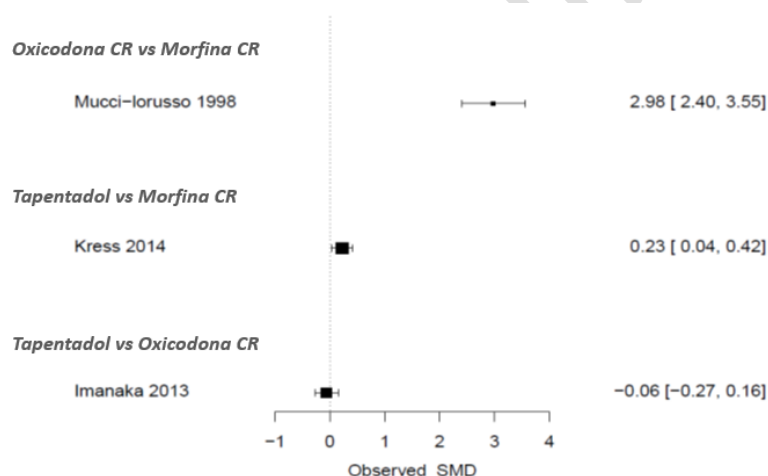


Figura CM. Gráfico de resultado dos estudos para dor oncológica.

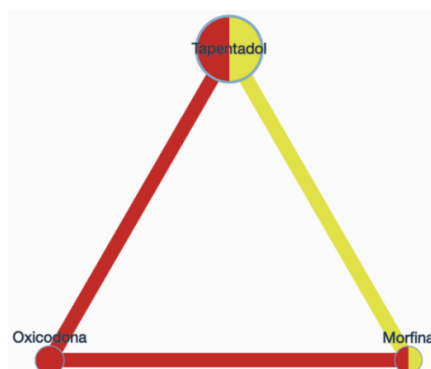


Figura CN. Rede de evidências para o desfecho dor oncológica.

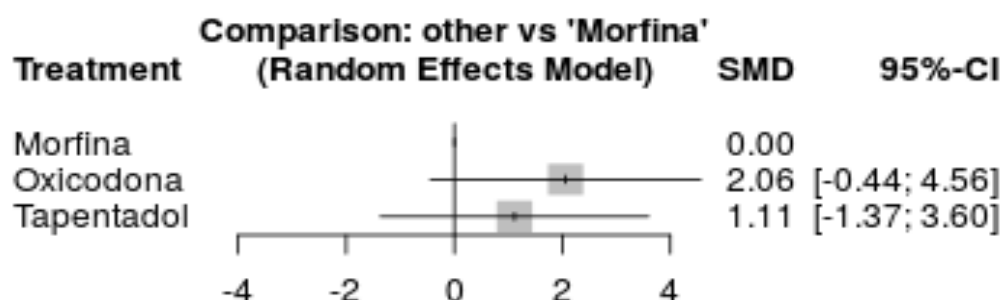


Figura CO. Gráfico de floresta para desfecho dor oncológica.

Legenda: SMD= *standardized mean difference*; CI=*confidence interval*; CR=*controlled release*; PR=*prolonged release*; TDS=*transdermal system*.

Morfina	-0.23 [-3.26; 2.81]	-2.98 [-6.06; 0.10]
-1.11 [-3.60; 1.37]	Tapentadol	-0.06 [-3.09; 2.98]
-2.06 [-4.56; 0.44]	-0.95 [-3.43; 1.54]	Oxycodona

Figura CP. *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor oncológica.

Assessment of inconsistency for all studies

Comparison	No.Studies	NMA	Direct	Indirect	Difference	Diff_95CI_lower	Diff_95CI_upper	pValue
Oxycodona:Morfina	1	2.06	2.98	0.28	2.69	-2.59	7.98	0.32
Tapentadol:Morfina	1	1.11	0.23	2.92	-2.69	-7.98	2.59	0.32
Oxycodona:Tapentadol	1	0.95	0.06	2.75	-2.69	-7.98	2.59	0.32

Figura CQ. Análise de inconsistência para o desfecho dor oncológica.

Legenda: No. *Studies*=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; *Direct*=avaliação direta; *Indirect*=avaliação indireta; *Difference*=diferença; Diff_95CI_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff_95CI_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

Incidência de eventos adversos

Somente três estudos relataram esse desfecho, sendo incluídos na meta-análise. Os resultados estão descritos nas **Figuras CR a CV**.

Tapentadol PR vs Morfina CR

Kress 2014  0.56 [0.38, 0.83]

Oxycodona CR vs Morfina CR

Mucci-Iorosso 1998  0.31 [0.08, 1.23]

Oxycodona CR vs Tapentadol PR

Imanaka 2013  1.23 [0.63, 2.40]

0.01 1 10 100
Observed Outcome

Figura CR. Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos.

Legenda: CR= liberação controlada (*controlled release*); PR=liberação prolongada (*prolongued release*).

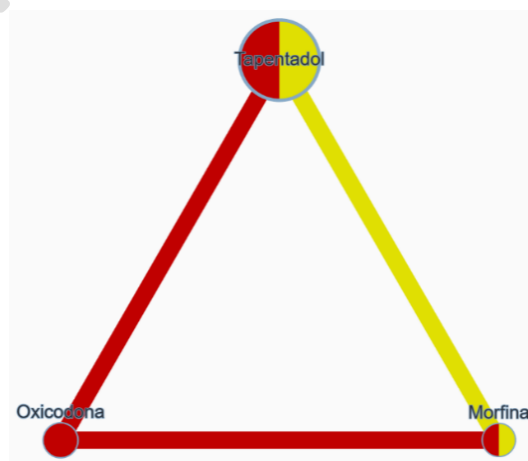


Figura CS. Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

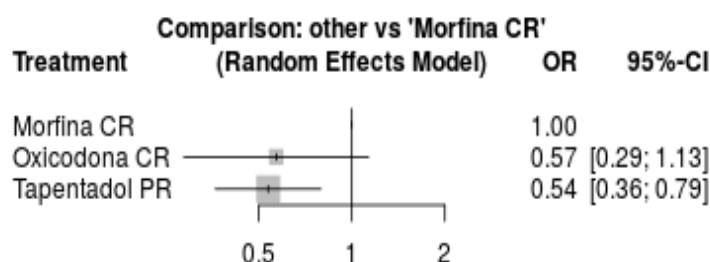


Figura CT. Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos.

Legenda: OR=razão de chances (*odds ratio*); CI: intervalo de confiança; CR= liberação controlada (*controlled release*); PR=liberação prolongada (*prolongued release*).

Tapentadol PR	0.81 [0.41; 1.60]	0.56 [0.38; 0.85]
0.94 [0.51; 1.74]	Oxycodona CR	0.31 [0.08; 1.24]
0.54 [0.36; 0.79]	0.57 [0.29; 1.13]	Morfina CR

Figura CU. *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos.

Legenda: CR= liberação controlada (*controlled release*); PR=liberação prolongada (*prolongued release*).

Comparison	No.Studies	NMA	Direct	Indirect	Difference	Diff_95CI_lower	Diff_95CI_upper	pValue
Oxycodona CR:Morfina CR	1	-0.56	-1.18	-0.36	-0.82	-2.42	0.79	0.32
Tapentadol PR:Morfina CR	1	-0.62	-0.57	-1.39	0.82	-0.79	2.42	0.32
Oxycodona CR:Tapentadol PR	1	0.06	0.21	-0.61	0.82	-0.79	2.42	0.32

Figura CV. Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho incidência de eventos adversos.

Legenda: *No. Studies*=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; *Direct*=avaliação direta; *Indirect*=avaliação indireta; *Difference*=diferença; *Diff_95CI_lower*=diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; *Diff_95CI_upper*=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; *pValue*=p-valor.

Dor crônica musculoesquelética

Redução da dor

Os estudos relataram dor de formas diferentes, principalmente por END e por EVA. Com o objetivo de comparar os tratamentos, os resultados foram reunidos com DMP. As meta-análises estão descritas nas **Figuras CW a CZ**.

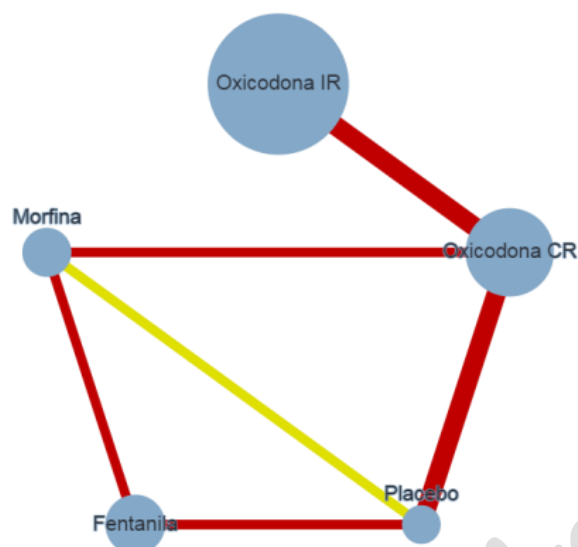
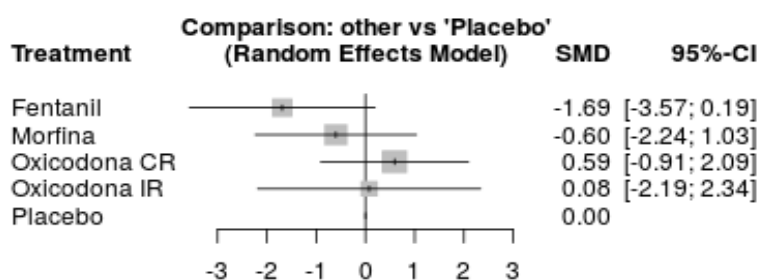


Figura CW. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala.

Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.



Desvio padrão entre estudos (τ): 1,22

Número de estudos: 8

Número de tratamentos: 5

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Figura CX. Gráfico de floresta para desfecho dor musculoesquelética.

Legenda: SMD = diferença média padronizada; IC = intervalo de confiança; CR = liberação controlada.

Quadro CY. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para o desfecho dor musculoesquelética.

Fentanil	0.27 [-2.13; 2.66]	.	-3.05 [-5.45; -0.65]	.
-1.09 [-2.97; 0.79]	Morfina	.	-0.49 [-2.91; 1.92]	0.06 [-2.34; 2.45]
-1.76 [-4.55; 1.02]	-0.68 [-3.12; 1.77]	Oxicodona IR	.	-0.52 [-2.21; 1.18]
-1.69 [-3.57; 0.19]	-0.60 [-2.24; 1.03]	0.08 [-2.19; 2.34]	Placebo	-1.23 [-2.95; 0.48]
-2.28 [-4.49; -0.07]	-1.19 [-2.96; 0.57]	-0.52 [-2.21; 1.18]	-0.59 [-2.09; 0.91]	Oxicodona CR

Legenda: IR=liberação controlada; CR=liberação imediata.

Quadro CZ. Análise de inconsistência para o desfecho dor musculoesquelética.

Comparison	No. Studies	NMA	Direct	Indirect	Difference	Diff_95CI_lower	Diff_95CI_upper	pValue
Fentanil :Morfina	1	-1.09	0.27	-3.27	3.54	-0.34	7.41	0.07
Fentanil :Oxicodona CR	0	-2.28	NA	-2.28	NA	NA	NA	NA
Fentanil :Oxicodona IR	0	-1.76	NA	-1.76	NA	NA	NA	NA
Fentanil :Placebo	1	-1.69	-3.05	0.49	-3.54	-7.41	0.34	0.07
Morfina:Oxicodona CR	1	-1.19	0.06	-2.67	2.73	-0.81	6.27	0.13
Morfina:Oxicodona IR	0	-0.68	NA	-0.68	NA	NA	NA	NA
Morfina:Placebo	1	-0.60	-0.49	-0.69	0.20	-3.08	3.48	0.91
Oxicodona CR:Oxicodona IR	2	0.52	0.52	NA	NA	NA	NA	NA
Oxicodona CR:Placebo	2	0.59	1.23	-1.50	2.73	-0.81	6.27	0.13
Oxicodona IR:Placebo	0	0.08	NA	0.08	NA	NA	NA	NA

Legenda: *No. Studies*=número de estudos; *NMA*: meta-análise de rede; *Direct*=avaliação direta; *Indirect*=avaliação indireta; *Difference*=diferença; *Diff_95CI_lower*= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; *Diff_95CI_upper*=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; *pValue*=p-valor.

Dor crônica neuropática

Redução da dor

Para este desfecho, foi conduzida uma meta-análise em rede para avaliar os efeitos de diferentes combinações. Os resultados estão descritos nas **Figuras DA a DD**.

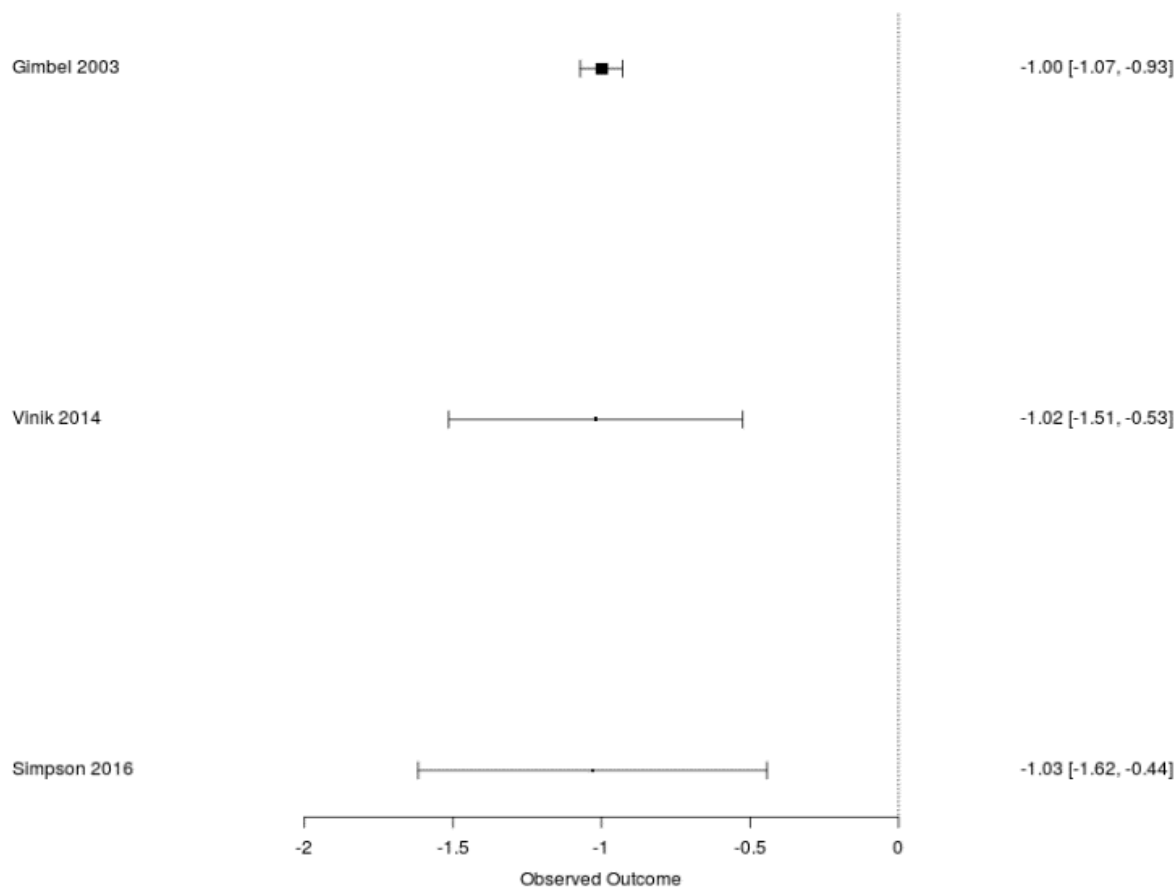


Figura DA. Gráfico de resultado dos estudos para dor neuropática.

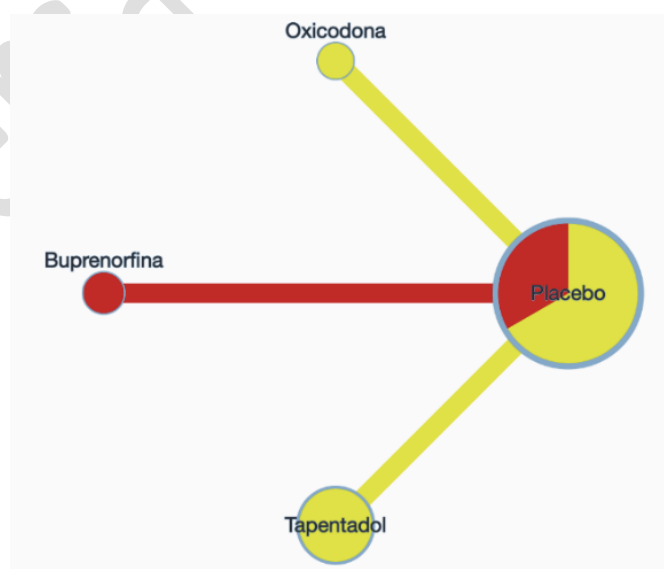


Figura DB. Rede de evidências para o desfecho dor neuropática.

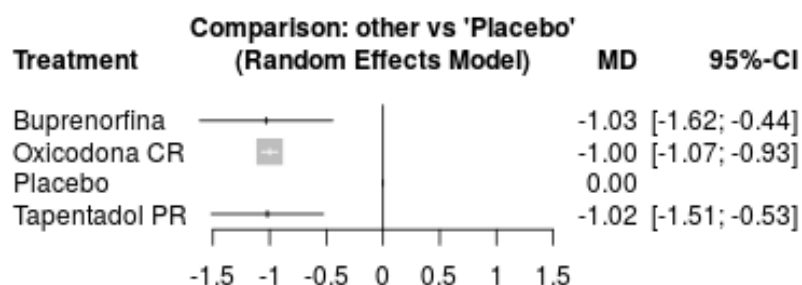


Figura DC. Gráfico de floresta para desfecho dor neuropática.

Legenda: MD= diferença média (*mean difference*); CI=interval de confiança (*confidence interval*); CR=liberação controlada (*controlled release*); PR=liberação prolongada (*prolonged release*).

Buprenorfina	.	.	-1.03 [-1.62; -0.44]
-0.01 [-0.78; 0.76]	Tapentadol PR	.	-1.02 [-1.51; -0.53]
-0.03 [-0.62; 0.56]	-0.02 [-0.52; 0.48]	Oxicodona CR	-1.00 [-1.07; -0.93]
-1.03 [-1.62; -0.44]	-1.02 [-1.51; -0.53]	-1.00 [-1.07; -0.93]	Placebo

Figura DD. *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor neuropática.

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Incidência de eventos adversos

Eventos adversos gerais

Os resultados das meta-análises de eventos adversos gerais estão descritos nas **Figuras DE** a **DH**.

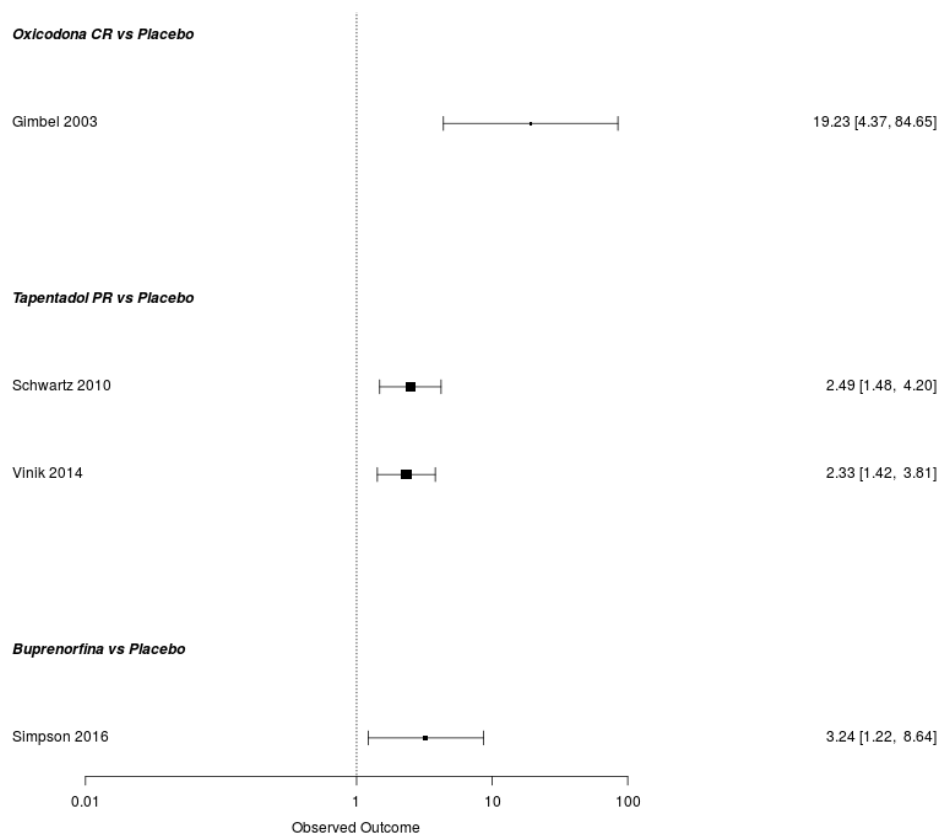


Figura DE. Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos.

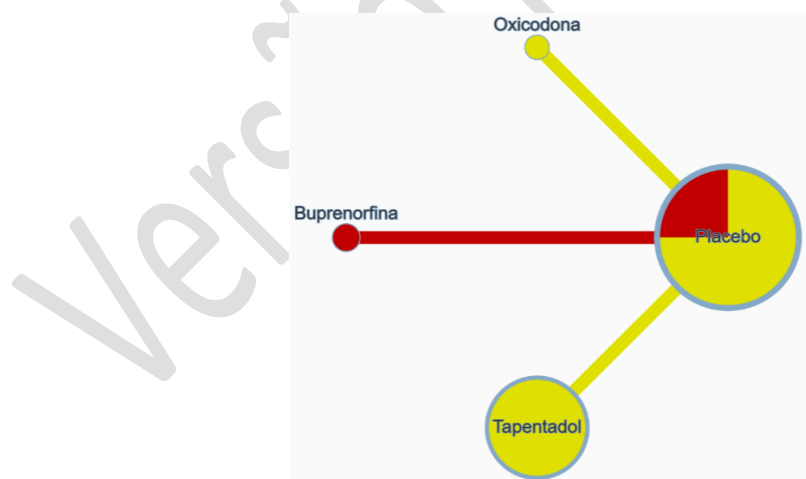


Figura DF. Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

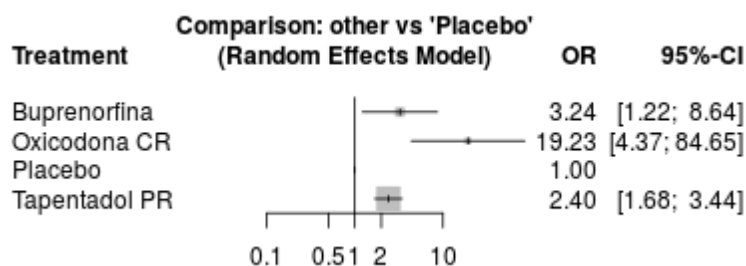


Figura DG. Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos.

Legenda: CI=intervalo de confiança; CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Placebo	0.42 [0.29; 0.60]	0.31 [0.12; 0.82]	0.05 [0.01; 0.23]
0.42 [0.29; 0.60]	Tapentadol PR	.	.
0.31 [0.12; 0.82]	0.74 [0.26; 2.10]	Buprenorfina	.
0.05 [0.01; 0.23]	0.12 [0.03; 0.57]	0.17 [0.03; 1.00]	Oxicodona CR

Figura DH. *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos.

Legenda: CR= liberação controlada.

Eventos adversos graves

Os resultados para eventos adversos graves estão descritos nas **Figuras DI a DL**.

Figura DI. Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos graves.

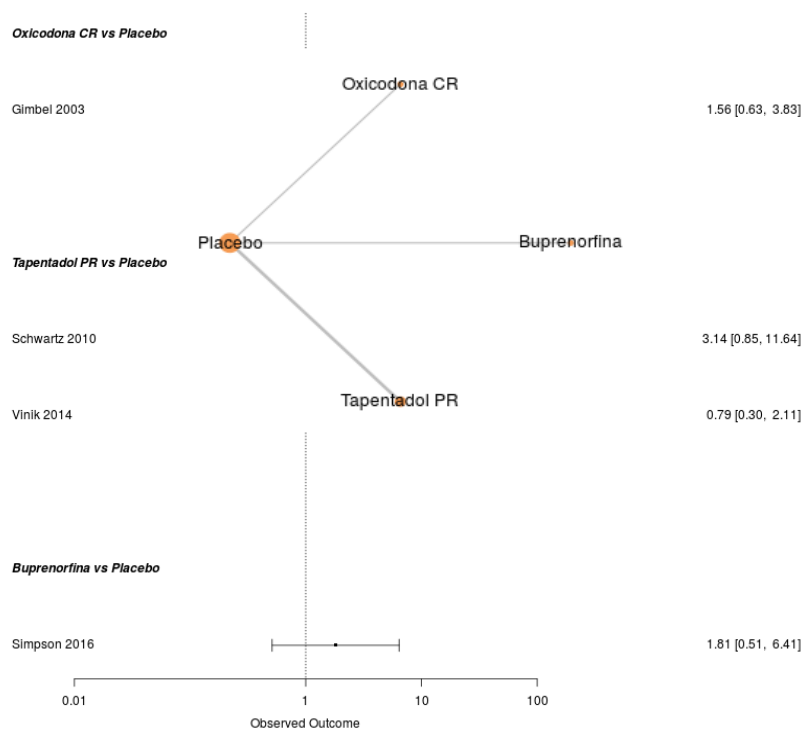


Figura DJ. Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos graves.
Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

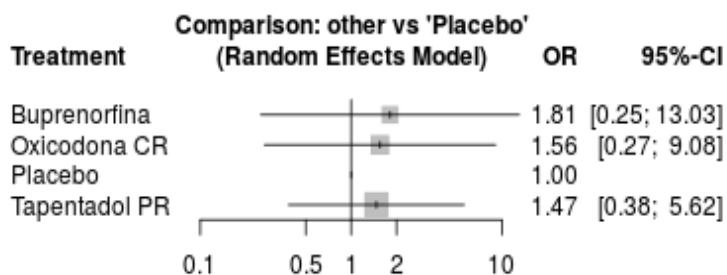


Figura DK. Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos graves.
Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada; OR=razão de chances (*odds ratio*), CI=intervalo de confiança.

Placebo	0.68 [0.18; 2.60]	0.64 [0.11; 3.75]	0.55 [0.08; 3.97]
0.68 [0.18; 2.60]	Tapentadol PR	-	-
0.64 [0.11; 3.75]	0.95 [0.10; 8.67]	Oxycodona CR	-
0.55 [0.08; 3.97]	0.81 [0.07; 8.83]	0.86 [0.06; 12.12]	Buprenorfina

Figura DL. *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos graves.

Legenda: PR=liberação prolongada; CR=liberação controlada.

30) Avaliação do risco de viés

A ferramenta *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials* (RoB 2.0)⁴⁴ foi utilizada para julgar o risco de viés em cada estudo selecionado. As avaliações, por tipo de dor, estão descritas nas **Figuras DO a DP**.

Dor crônica oncológica

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Ahmedzai, 1997	-	X	-	+	+	X
Imanaka, 2014	-	X	+	+	+	X
Imanaka, 2013	+	X	X	+	+	X
Kress, 2008	X	X	X	X	-	X
Kress, 2014	-	-	+	+	+	-
Mucci-LoRusso, 1998	+	X	X	+	-	X
Pan, 2019	X	X	+	+	+	X
Poulain, 2008	-	+	+	+	-	-
Riley, 2015	X	+	+	+	X	X
Shi, 2017	X	X	+	X	-	X
Sittl, 2003	-	+	+	+	-	-
van Seventer, 2003	-	+	+	+	-	-
Wirz, 2009	+	X	-	-	+	X
Zecca, 2016	+	X	+	-	+	X

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figura DM. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica oncológica.

Dor musculoesquelética

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Allan 2005	+	-	+	X	+	X
	Buynak 2010	X	+	+	+	-	X
	Hale 2009	-	+	+	+	-	-
	Katz 2015	-	-	+	+	X	X
	Rauck 2007	X	-	+	X	+	X
	Serrie 2017	-	+	+	+	+	-
	Steiner 2011	-	+	+	+	-	-
	Ueberall 2016	X	X	+	X	+	X
	Ueberall 2015	-	X	X	+	-	X
	Webster 2006	-	+	X	+	+	X
	Wild 2010	X	-	X	X	-	X
	Afilalo 2010	+	+	+	+	-	-
	Hartrick 2009	-	-	X	X	-	X
	Langford 2006	-	X	+	X	-	X
	Markenson 2005	X	X	+	X	-	X
	Chu 2012	-	+	+	+	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figura DN. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica musculoesquelética.

Dor neuropática

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Gimbel, 2003	+	+	+	+	-	-
	Schwartz, 2010	-	-	+	+	X	X
	Simpson, 2016	X	-	+	X	+	X
	Vinik, 2014	-	+	+	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Figura DO. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica neuropática.

Dor crônica não específica

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Allan, 2001	✗	-	✗	✗	-	✗
	Landau, 2007	+	+	+	✗	-	✗
	Nicholson, 2006	✗	+	✗	+	-	✗
	Sorge, 2004	✗	+	+	✗	-	✗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

Figura DP. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica não específica.

31) Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade das evidências de comparação direta foi avaliada por meio da ferramenta GRADE⁷, e para as comparações indiretas foi utilizado o software CiNeMA⁷². Resultados das comparações entre tratamentos ativos, por tipo de dor e por desfecho, estão descritos nas **Figuras DQ a DS** e nos **Quadros BJ a BM**.

Dor oncológica

Quadro BJ. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, para dor oncológica.

Comparação	Número de estudos	Viés inter estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Evidência mista								
Morfina vs Oxicodona	1	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Alguma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Morfina vs Tapentadol	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Baixa

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
Morfina vs Oxidodona	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Morfina vs Tapentadol	1	Some concerns	Undetected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Moderate
Oxidodona vs Tapentadol	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low

Figura DQ. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, de eventos adversos para dor oncológica.

Dor musculoesquelética

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
Fentanila vs Morfina	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low
Fentanila vs Placebo	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low
Morfina vs Oxidodona CR	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	No concerns	Low
Morfina vs Placebo	1	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	No concerns	Low
Oxidodona CR vs Oxidodona IR	2	Major concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low
Oxidodona CR vs Placebo	2	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	Some concerns	No concerns	Very low

Indirect evidence								
Major concerns	Suspected	Major concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Very low		
Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low		
Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low		
Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	Some concerns	Major concerns	Very low		

Figura DR. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, para dor musculoesquelética (evidência mista, acima; evidência indireta, abaixo).

Dor neuropática

Quadro BL. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, da dor neuropática.

Comparação	Número de estudos	Viés inter estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Evidência mista								
Buprenorfina vs Placebo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Oxicodona vs Placebo	1	Alguma preocupação	Suspeito	Alguma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Placebo vs Tapentadol	1	Alguma preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Evidência indireta								
Buprenorfina vs Oxicodona	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Buprenorfina vs Tapentadol	-	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Oxicodona vs Tapentadol	-	Alguma preocupação	Suspeito	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Alguma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
Buprenorfina vs Placebo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Very low
Oxicodona vs Placebo	1	Some concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Very low
Placebo vs Tapentadol	2	Some concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Very low
Indirect evidence								
Buprenorfina vs Oxicodona	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Very low
Buprenorfina vs Tapentadol	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns	Very low
Oxicodona vs Tapentadol	--	Some concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Very low

Figura DS. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, da incidência de eventos adversos para dor neuropática.

Dor crônica não específica

Quadro BM. Fentanila comparado à morfina para dor crônica não específica.

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum ^e	Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57.8, intervalo 33.1-82.5 versus média 62.9, intervalo 41.2-84.6; p<0.001), independente da ordem de tratamento (ECR cruzado).	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^f	nenhum ^e	Reações adversas gerais: Fentanila: 74%; morfina: 70%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Legenda: CI: Intervalo de confiança.

a. O estudo de Allan, 2001 tem alto risco de viés.

b. Um grupo foi randomizado a 4 semanas de tratamento com morfina oral seguido de fentanila transdérmica por mais 4 semanas. O segundo grupo recebeu na ordem inversa e não houve período de *washout* entre um período e outro, o que pode ter acarretado confundimento.

c. Os autores não relatam qual instrumento foi usado para avaliação da dor.

d. Os limites da variação (intervalo) cruzam o que seria o limiar clinicamente relevante.

e. O estudo não apresenta protocolo clínico e houve muitas perdas de seguimento, o que pode indicar viés de relato seletivo.

f. *Optimal information size* não foi alcançado.

Quadro BN. Oxycodona CR comparado a morfina CR para dor crônica não específica.

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Dor									
1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum ^b	Não houve diferença significativa na mudança desde a linha de base entre os dois grupos de tratamento. Somente o grupo da morfina alcançou diminuição clínica significativa e dor (diferença de 2 pontos ou mais) na semana 24 (morfina: -2.0 versus oxicodona: -1.4)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Legenda: CI: Intervalo de confiança

a. O estudo de Nicholson, 2006 teve alto risco de viés.

b. Viés de publicação altamente suspeito

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. DECRETO N° 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011. Diário Oficial da União. 2011
2. BRASIL. PORTARIA SAS/MS N° 1.083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012. Diário Oficial da União. 2012.
3. BRASIL. PORTARIA N° 375, DE 10 DE NOVEMBRO DE 2009. Diário Oficial da União. 2009.
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017.
5. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
6. Sterne J A, Hernán M A, Reeves B C, Savovic J, Berkman N D, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions *BMJ* 2016; 355 :i4919 doi:10.1136/bmj.i4919.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Diclofenaco para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210722_Relatorio_Diclofenaco_Dor_Cronica_646-_2021_FINAL.pdf>
9. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS N° 45, DE 22 DE JULHO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
10. van Walsem, A. et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* 17, 1–18 (2015).
11. Bannuru, R. R. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 162, 46–54 (2015).
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_Aine_tpico_dor_crnica_643_2021_FINAL.pdf>
13. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS N° 48, DE 22 DE JULHO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
14. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1303-12.
15. Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1742-8.
16. Kneer W, Rother I, Rother M, Seidel E. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin (ketoprofen in Transfersome) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation. *Curr Drug Saf.* 2009;4(1):5-10.
17. Kawai S, Uchida E, Kondo M, Ohno S, Obata J, Nawata Y, et al. Efficacy and safety of ketoprofen patch in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(10):1171-9.
18. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2384-92.

19. Barthel HR, Haselwood D, Longley S, 3rd, Gold MS, Altman RD. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(3):203-12.
20. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1991-9
21. Baraf HS, Gold MS, Clark MB, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium 1% gel in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):19-28.
22. Burnham R, Gregg R, Healy P, Steadward R. The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. *Clin J Sport Med*. 1998;8(2):78-81.
23. Bussin ER, Cairns B, Bovard J, Scott A. Randomised controlled trial evaluating the short-term analgesic effect of topical diclofenac on chronic Achilles tendon pain: a pilot study. *BMJ Open*. 2017;7(4):e015126.
24. Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Current medical research and opinion*. 2016;32(2):241-50.
25. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2004;171(4):333-8.
26. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2017-23.
27. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005;6:44.
28. Poul J, West J, Buchanan N, Grahame R. Local action transcutaneous flurbiprofen in the treatment of soft tissue rheumatism. *Br J Rheumatol*. 1993;32(11):1000-3.
29. McClean G. The addition of piroxicam to topically applied glyceryl trinitrate enhances its analgesic effect in musculoskeletal pain: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic*. 2000;12(2):113-6.
30. Ergün H, Külcü D, Kutlay S, Bodur H, Tulunay FC. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(5):251-5.
31. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2002-12.
32. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. 2009;143(3):238-45.
33. Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporo-mandibular joint dysfunction symptoms. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2004;24(5):279-83.
34. Gor A, Kothari N, Patel PK. A comparative study of efficacy and safety of oral diclofenac and decreased dose of diclofenac plus topical diclofenac in treatment of knee osteoarthritis. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016;7(5):2083-9.
35. Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnovo E, Cross P, Harding G, et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health Technol Assess*. 2008;12(22):iii-iv, ix-155.
36. Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *Bmj*. 2008;336(7636):138- 42.

37. Tiso RL, Tong-Ngork S, Fredlund KL. Oral versus topical Ibuprofen for chronic knee pain: a prospective randomized pilot study. *Pain Physician*. 2010;13(5):457-67.
38. Fan M, Cao S, Tu L, Wei Q, Yuan R, Li X, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with ankylosing spondylitis: A 4-week randomized, open-label study. *Biomedical Reports*. 2019;10(6):331-6.
39. Mu R, Bao CD, Chen ZW, Zheng Y, Wang GC, Zhao DB, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):165-73.
40. Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):130-6.
41. Ritchie LD. A trial of flurbiprofen LAT and piroxicam gel in the treatment of soft tissue rheumatic disorders. Patient preference and willingness to pay. *Therapeutic Research*. 1996;17(9):127-32.
42. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, Tavella-Scaringi A, Giangreco D, Bucci M, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(8):403-9.
43. Kilminster SC, Mould GP. Comparison of diclofenac spray and gel on knee joints of patients with osteoarthritic pain. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(5):345-54.
44. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210804_Relatorio_647_Duloxetina_Dor_Cronica_P52_compressed.pdf>
46. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 52, DE 04 DE AGOSTO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
47. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini D V., et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451–8.
48. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(22):3184–92.
49. Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: A double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):957–66.
50. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(4):818–22.
51. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346–56.
52. Zakerkish M, Amiri F, Nasab NM, Ghorbani A. Comparative efficacy of duloxetine versus nortriptyline in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A double blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19(8):8–13.
53. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411–20.

54. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig.* 2011;2(2):132–9.
55. Arnold LM, Hess E V., Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112(3):191–7.
56. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2974–84.
57. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119(1–3):5–15.
58. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1986;29(5):655–9.
59. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of Amitriptyline, Cyclobenzaprine, and Placebo in the Treatment of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):32–40.
60. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1995;38(9):1211–7.
61. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, Souza DND, Spaeth M. Randomized Clinical Trial of Duloxetine for the Treatment of Fibromyalgia. 2008;91–102.
62. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986;29(11):1371–7.
63. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1852–9.
64. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol.* 1998;37(12):1279–86.
65. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(6):697–702.
66. Kempnaers C, Simenon G, Elst M, Fransolet L, Mingard P, Maertelaer V de, et al. Effect of an Antidiencephalon Immune Serum on Pain and Sleep in Primary Fibromyalgia. *Neuropsychobiology.* 1994;30:66–72.
67. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain.* 2008;136(3):432–44.
68. Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in Pain Responsiveness in Patients with Fibrositis After Successful Treatment with Amitriptyline. *J Rheumatol.* 1989;16:98–103.
69. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(5):255–9.
70. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: Results of a randomized controlled trial. *Pain.* 2002;96(3):365–73.
71. Vranken JH, Hollmann MW, Van Der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: A

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* [Internet]. 2011;152(2):267–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.005>.
72. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med*. 2020 Apr;17(4):e1003082.
 73. BRASIL. Ministério da Saúde. Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210804_Relatorio_648_Pregabalina_Dor_Cronica_P51.pdf>
 74. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 51, DE 04 DE AGOSTO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
 75. R. H. Dworkin, A. E. Corbin, J. P. J. Young, U. Sharma, L. LaMoreaux, H. Bockbrader, E. A. Garofalo, & R. M. Poole, Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 60 (2003) 1274–1283. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055433.55136.55>.
 76. Q. Liu, H. Chen, L. Xi, Z. Hong, L. He, Y. Fu, H. Fang, N. Shang, P. Yan, & D. Fan, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 17 (2017) 62–69. <https://doi.org/10.1111/papr.12413>.
 77. R. Sabatowski, R. Gálvez, D. A. Cherry, F. Jacquot, E. Vincent, P. Maisonobe, & M. Versavel, Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 109 (2004) 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.01.001>.
 78. B. R. Stacey, R. H. Dworkin, K. Murphy, U. Sharma, B. Emir, & T. Griesing, Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: Results of a 15-month open-label trial. *Pain Medicine*, 9 (2008) 1202–1208. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00423.x>.
 79. V. S. R, H. A. Feister, Y. J. J. P, M. Stoker, M. Versavel, & L. Rigaudy, Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Current Medical Research and Opinion*, 22 (2006) 375–384. <https://doi.org/10.1185/030079906X80404>.
 80. A. J.C., R. J., L. L., & P. L., Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology*, 8 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-33>.
 81. L. H., S. U., L. L., & P. R.M., Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*, 63 (2004) 2104–2110. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000145767.36287.A1>.
 82. Y. Mu, X. Liu, Q. Li, K. Chen, Y. Liu, X. Lv, X. Xu, D. Fan, N. Shang, R. Yang, L. Pauer, & C. Pan, Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes*, 10 (2018) 256–265. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12585>.
 83. R. P., H. C., T. C., A. M.J., M. M., S. R.J., & P. L., Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized withdrawal trial. *Clinical Journal of Pain*, 30 (2014) 379–390. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31829ea1a1>.
 84. R. R.W., P. R., S. U., L. L., B. H., & K. L.E., Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pain*, 6 (2005) 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.12.007>.
 85. R. J., T. M., L. L., & S. U., Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebocontrolled trial. *Pain*, 110 (2004) 628–638. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.001>.
 86. J. Satoh, S. Yagihashi, M. Baba, M. Suzuki, A. Arakawa, & T. Yoshiyama, Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52weeks in patients with diabetic neuropathic pain

- extended after a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 2 (2011) 457–463. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00122.x>.
87. T. T., F. R., V. M., T. U., & Y. J. J.P., Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *European Journal of Pain*, 12 (2008) 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.05.003>.
88. J. W., L. S., M. C., F. M., S. S.E., K. M., G. J., & K. R., Effects of pregabalin on heart rate variability in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31 (2011) 207–213. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820f4f57>.
89. A. L.M., R. I.J., D. E.W., D. W.R., Y. J. J.P., S. U., M. S.A., B. J.A., & H. G., A 14-week, Randomized, Double-Blinded, PlaceboControlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *Journal of Pain*, 9 (2008) 792–805. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.013>.
90. C. L.J., M. P.J., S. S.L., Y. J. J.P., M. S.A., H. G.M., & S. U., Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, 136 (2008) 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.027>.
91. C. L.J., R. M.C., M. P.J., R. I.J., D. R.H., C. A.E., Y. J. J.P., L. L.K., M. S.A., & S. U., Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52 (2005) 1264–1273. <https://doi.org/10.1002/art.20983>.
92. M. P.J., R. I.J., A. L.M., F. H., Y. J. J.P., M. S.A., & S. U., A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 35 (2008) 502–514.
93. O. H., O. H., U. C., O. M., S. M., & N. K., A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, 14 (2012). <https://doi.org/10.1186/ar4056>.
94. P. L., W. A., A. P., J. A., W. L., A. G., L. T., & Z. B., An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 38 (2011) 2643–2652. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110569>.
95. R. A.S.C. & M. S., Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, 94 (2001) 215–224. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00407-9).
96. M. Rowbotham, N. Harden, B. Stacey, P. Bernstein, & L. Magnus-Miller, Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 280 (1998) 1837–1842. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1837>.
97. M. Backonja, A. Beydoun, K. R. Edwards, S. L. Schwartz, V. Fonseca, M. Hes, L. LaMoreaux, & E. Garofalo, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 280 (1998) 1831–1836. <https://doi.org/10.1001/jama.280.21.1831>.
98. D. A. Simpson, Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 3 (2001) 53–62. <https://doi.org/10.1097/00131402-200112000-00002>.
99. L. M. Arnold, D. L. Goldenberg, S. B. Stanford, J. K. Lalonde, H. S. Sandhu, K. J. P. E., J. A. Welge, F. Bishop, K. E. Stanford, E. V. Hess, & J. I. Hudson, Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism*, 56 (2007) 1336–1344. <https://doi.org/10.1002/art.22457>.
100. B. Kelle, F. Yavuz, E. Yasar, & A. S. Goktepe, The efficacy of gabapentin and pregabalin in the treatment of neuropathic pain due to peripheral nerve injury. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 20 (2012) 300–305. <https://doi.org/10.3109/10582452.2012.733801>.

101. E. Kaydok, F. Levendoglu, M. O. Ozerbil, & A. Y. Karahan, Comparison of the efficacy of gabapentin and pregabalin for neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A crossover study. *Acta Medica Mediterranea*, 30 (2014) 1343–1348.
102. B. Yilmaz, E. Yaşar, Ö. Köroğlu Omaç, A. S. Göktepe, & A. K. Tan, Spinal kord yaralı hastaların nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin ve pregabalin etkinliğinin karşılaştırılması: Çapraz çalışma. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 61 (2015) 1–5. <https://doi.org/10.5152/tftrd.2015.79069>.
104. BRASIL. Ministério da Saúde. Lidocaína para dor neuropática localizada. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210804_Relatorio_649_Lidocaina_Dor_Cronica_P50.pdf
105. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 50, DE 04 DE AGOSTO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
106. BARON, R. et al. 5% Lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: An open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr. Med. Res. Opin.* 25, 1663–1676 (2009).
107. BUKSNYS, T. et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700 mg medicated plaster vs. pregabalin. *Curr. Med. Res. Opin.* 36, 101–115 (2019).
108. BRASIL. Ministério da Saúde. Tramadol para o tratamento da dor crônica. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Tramadol_Dor_Cronica_645.pdf
109. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 09 DE SETEMBRO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
110. Lee JH, Lee CS, Ultracet ERSG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther.* 2013;35(11):1830-1840.
111. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2454-2463.
112. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther.* 2003;25(4):1123-1141.
113. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol.* 2000;27(3):772-778.
114. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1617-1634.
115. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(4):278-291.
116. Babul N, Noveck R, Chipman H, et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(1):59-71.

117. Burch F, Fishman R, Messina N, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(3):328-338.
118. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, et al. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*. 2001;62(2):113-128.
119. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-1401.
120. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, et al. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1615-1626.
121. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, et al. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26(11):1774-1782.
122. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(1):150-156.
123. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2006;28(12):2052-2060.
124. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011;18(3):216-226.
125. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 2000;27(3):764-771.
126. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther*. 2002;24(2):282-297.
127. Mullican WS, Lacy JR, Group T-A-S. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23(9):1429-1445.
128. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-545.
129. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):147-161.
130. Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104(1-2):323-331.
131. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-1846.
132. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med*. 2007;10(1):56-60.
133. de Craen AJ, Lampe-Schoenmaeckers AJ, Kraal JW, et al. Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial,

- randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(3):210-217.
134. BRASIL. Ministério da Saúde. Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica. 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210722_Relatorio_OpioidesFortes_DorCrônica_644_2021_FINAL.pdf>
135. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 46, DE 22 DE JULHO DE 2021. Diário Oficial da União. 2021.
136. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 1997 May;13(5):254-61. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L27240678&from=export>
137. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig*. 2014 Jul;34(7):501-11.
138. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, van Hove I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2013 Oct;29(10):1399-409.
139. Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH, Nolte T, Heiskanen T, Petersen R, et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Sep;36(3):268-79.
140. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014;17(4):329-43.
141. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain*. 1998;2(3):239-49.
142. Pan H, Shen P, Shu Q, Lu L, Qian S, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial (SOCIAL). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(24):e15505.
143. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig*. 2014 Jul;34(7):501-11.
144. Riley J, Branford R, Drone J, Gretton S, Sato H, Kennett A, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Feb;49(2):161-72.
145. Shi Z, Lou G, Gu C, Song Z, Shao L, Zhang Y. Efficacy and safety of titration with controlled-release oxycodone versus immediate-release morphine in patients with moderate cancer pain. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2018;11(3):2595-602.
146. Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WWA. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2003;19(6):457-69.
147. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009 Aug;13(7):737-43.

148. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, Biancofiore G, De Sangro C, Bortolussi R, et al. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Dec;52(6):783-794.e6.
149. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005.
150. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Hove I Van, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010.
151. Chu L, D'Arcy N, Brady C. Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain*. 2012.
152. Hale M, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Rauschkolb C. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: A randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1095–104.
153. Katz N, Kopecky EA, O'Connor M, Brown RH, Fleming AB. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain*. 2015;156(12):2458–67.
154. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Gershon S. ORIGINAL ARTICLE A randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day AVINZA® (morphine sulfate extended-release capsules) versus release tablets) for the treatment of chronic , moderate to severe low back pain : Improved physical functi. 2007;(February):35–43.
155. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and Safety of the Seven-Day Buprenorphine Transdermal System in Opioid-Naïve Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain: An Enriched, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(6):903–17.
156. Ueberall MA. Quality of life under oxycodone / naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. 2016;39–51.
157. Ueberall MA. Original article Safety and efficacy of oxycodone / naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged- release pr. *Curr Med Res Opin*. 2015;(April):1–17.
158. Webster LR, Butera PG, Moran L V, Wu N, Burns LH. Oxytrex Minimizes Physical Dependence While Providing Effective Analgesia: A Randomized Controlled Trial in Low Back Pain. 2006;7(12):937–46.
159. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, Mccann B, Lange B, et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. 2010;6:416–27.
160. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):489–505.
161. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: A 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled. *Clin Ther*. 2009;31(2):260–71.

162. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassák J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):1829–37.
163. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain.* 2005;21(6):524–35.
164. Serrie A, Lange B, Steup A. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1423–32.
165. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2003 Mar;60(6):927–34.
166. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):151–62.
167. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2302–9.
168. Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care.* 2016 Sep;39(9):1493–500.
169. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain De Waroux B, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *Br Med J [Internet].* 2001;322(7295):1154–8.
170. Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Aug;22(8):1503–14.
171. Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther.* 2007 Oct;29(10):2179–93.
172. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004 Nov;26(11):1808–20.
173. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III. *Clinical Drug Investigation.* 2010;30(8):489–505.

APÊNDICE 2 – ESCALAS, QUESTIONÁRIOS E CLASSIFICAÇÃO DA DOR

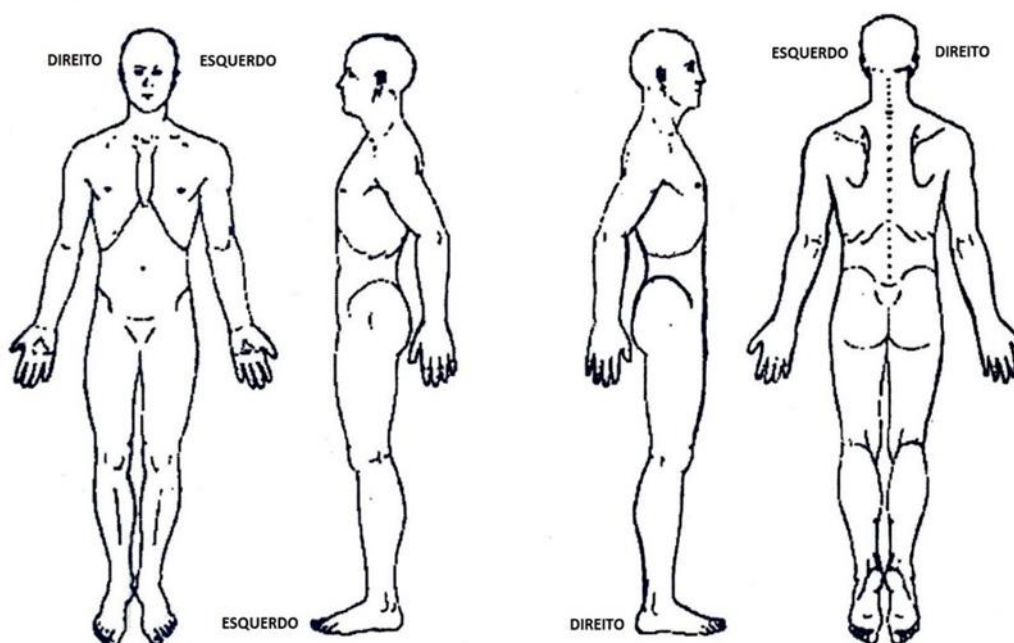
1. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DA DOR

A. LOCALIZAÇÃO DA DOR

Diagrama corporal^{1,2}

O diagrama corporal permite a avaliação da localização da dor e, por vezes, de sua intensidade. O profissional de saúde deve apresentar o diagrama corporal ao paciente solicitando que ele marque com um X o(s) local(is) em que sente dor e onde a dor é mais intensa.

Nome: _____ Data: _____



B. INTENSIDADE DA DOR

Escala de descritores verbais da dor³

A escala de descritores verbais permite a avaliação da intensidade da dor. O profissional de saúde deve solicitar ao paciente que ele indique, na figura, qual das cinco categorias melhor representa a intensidade da dor que ele sente.

Nome: _____ Data: _____

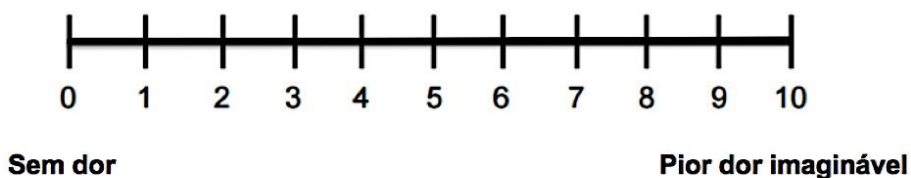


Nenhuma Dor	Dor Leve	Dor Moderada	Dor Forte	Pior Dor

Escala visual numérica^{1,4}

O profissional de saúde deve orientar o paciente a indicar, na escala abaixo, qual o número corresponde à dor que ele está sentindo ou que ele sentiu em determinado período, sendo 0 sem dor e 10 a pior dor imaginável.

Nome: _____ Data: _____





Escala visual analógica^{4,5}

Para a escala visual analógica, o profissional de saúde deve solicitar ao paciente que indique, em uma linha horizontal de 100 mm (10 cm) a intensidade da dor, sendo da esquerda para a direita uma intensidade ascendente.

Nome: _____ Data: _____



Sem dor

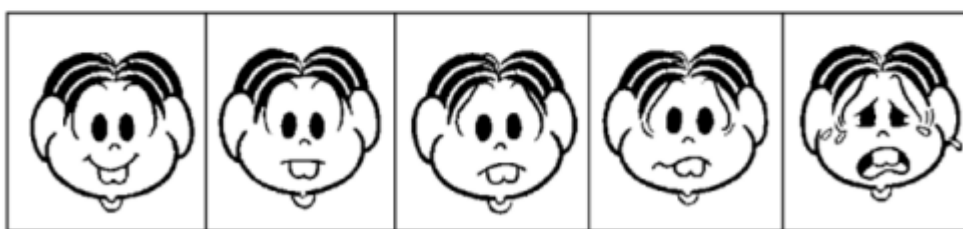
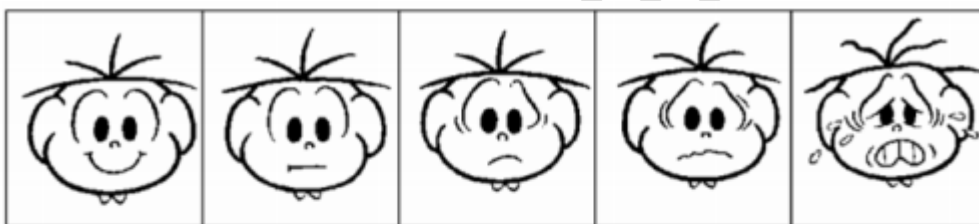
Pior dor imaginável

Versão preliminar

Escala de Faces^{6,7}

O profissional de saúde deve explicar ao paciente que cada face corresponde a uma sensação de dor. Assim, as faces, da esquerda para a direita, correspondem à ausência de dor; à dor leve; à dor moderada; à dor forte; e à dor insuportável.

Nome: _____ Data: _____



2. QUESTIONÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA

A. Questionário para diagnóstico de dor neuropática – DN4 (*Douleur Neuropathique 4*)^{8,9}

Nome: _____ Data: _____

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

Entrevista com o paciente		
Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
• Queimação	() Sim	() Não
• Sensação de frio dolorosa	() Sim	() Não
• Choque elétrico	() Sim	() Não
Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		
• Formigamento	() Sim	() Não
• Alfinetada e agulhada	() Sim	() Não
• Adormecimento	() Sim	() Não
• Coceira	() Sim	() Não
Exame do paciente		
Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?		
• Hipoestesia ao toque	() Sim	() Não
• Hipoestesia à picada de agulha	() Sim	() Não
Questão 4: Na área dolorosa, a dor pode ser causada ou aumentada por:		
• Escovação	() Sim	() Não

Pontuação
0 para cada item negativo
1 para cada item positivo
Dor neuropática: escore total a partir de 4/10

Escore: _____ / 10 Dor nociceptiva (< 4)	☐ ☐



B. Escala de dor LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*)^{10,11}

Nome: _____ Data: _____

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudá-lo na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR

- Pense na dor que você vem sentindo na última semana.

- Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica à sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1) A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras como “agulhadas”, “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações.

a) NÃO – Minha dor não se parece com isso [0]

b) SIM – Eu tenho este tipo de sensação com frequência [5]

2) A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras como “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele.

a) NÃO – Minha dor não afeta a cor da minha pele [0]

b) SIM – Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor [5]

3) A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? [A ocorrência de] Sensações desagradáveis ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.

a) NÃO – Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível [0]

b) SIM – Minha pele é mais sensível ao toque nesta área [3]

4) A sua dor inicia de repente ou em crises, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado, sem fazer nenhum movimento? Palavras como “choques elétricos”, “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações.

a) NÃO – Minha dor não se comporta desta forma [0]

b) SIM – Eu tenho estas sensações com muita frequência [2]

5) A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras como “calor” e “queimação” descrevem estas sensações.

a) NÃO – Eu não tenho este tipo de sensação [0]

b) SIM – Eu tenho estas sensações com frequência [1]

B. EXAME DA SENSIBILIDADE (preenchido pelo médico)

A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contralateral ou nas áreas adjacentes não doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).

6) ALODINIA

Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.

a) NÃO – Sensação normal em ambas as áreas [0]

b) SIM – Alodinia somente na área dolorida [5]

7) ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA

a) Determine o limiar por estímulo de agulha pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 mL – sem a parte interna – suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas.

b) Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma

sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LSA aumentado) ou “dor muito intensa” (LSA diminuído), isso significa que há um LSA alterado.

c) Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.

a) NÃO – Sensação igual em ambas as áreas [0]

b) SIM – Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido [3]

Pontuação
Some os valores entre parênteses nos achados descritivos e de exame da sensibilidade para obter um escore global.
Se o escore for inferior a 12, [são improváveis que] estejam contribuindo para a dor do paciente.
Se o escore for igual ou superior a 12, provavelmente mecanismos neuropáticos estejam contribuindo para a dor do paciente.

Escore: ____ / 24

Mecanismos neuropáticos improváveis (< 12)

☐

Mecanismos neuropáticos prováveis (≥ 12)

☐

3. ESCALA DO *MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)* PARA AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR^{2,12-14}

Para avaliação da força muscular, aplica-se a escala bilateralmente em seis grupos musculares (totalizando doze), considerando movimentos de abdução do braço, flexão do antebraço, extensão do punho, flexão da perna ou do quadril, extensão do joelho e flexão dorsal do pé.

Nome: _____ Data: _____

Escala MRC
0 – paralisia total/ ausência de contração
1 – Mínima contração
2 – Ausência de movimentos ativos contra gravidade
3 – Contração fraca contra gravidade
4 – Movimento ativo contra gravidade e resistência
5 – Força normal

Pontuação
O escore total pode ser de até 60 pontos e é dado pela soma dos pontos conferidos a cada um dos 12 grupos musculares.

Escore: _____ / 60

Fraqueza significativa (< 48)



4. QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE INCAPACIDADE FUNCIONAL

A. *OWESTRY DISABILITY INDEX (ODI)*^{15,16}

Nome: _____ Data: _____

1) INTENSIDADE DA DOR

- () Não sinto dor no momento.
- () A dor é muito leve no momento.
- () A dor é moderada no momento.
- () A dor é razoavelmente intensa no momento.
- () A dor é muito intensa no momento.
- () A dor é a pior imaginável no momento.

2) CUIDADOS PESSOAIS (LAVAR-SE, VESTIR-SE ETC.)

- () Consigo me cuidar normalmente sem sentir mais dor.
- () Consigo me cuidar, mas sinto mais dor.
- () Sinto dor ao realizar os cuidados pessoais e sou lento e cuidadoso.
- () Preciso de alguma ajuda, mas consigo realizar a maior parte dos cuidados pessoais.
- () Preciso de ajuda diariamente para realizar a maioria dos cuidados pessoais.
- () Não consigo me vestir, lavo-me com dificuldade e permaneço na cama.

3) LEVANTAMENTO DE PESO

- () Consigo levantar cargas pesadas sem sentir mais dor.
- () Consigo levantar cargas pesadas, mas com mais dor.

- () A dor impede que eu levante cargas pesadas do chão, mas eu consigo fazê-lo quando elas estão adequadamente posicionadas (p. ex., sobre uma mesa).
- () A dor impede que eu levante cargas pesadas, mas eu consigo manipular cargas leves ou médias quando elas estão adequadamente posicionadas.
- () Consigo levantar apenas cargas muito leves.
- () Não consigo levantar ou carregar absolutamente nada.

4) ANDAR

- () A dor não me impede de andar qualquer distância.
- () A dor me impede de andar mais de 1600 m.
- () A dor me impede de andar mais de 400 m.
- () A dor me impede de andar mais de 100 m.
- () Consigo andar apenas com auxílio da bengala ou muletas.
- () Permaneço na cama a maior parte do tempo e tenho que me arrastar até o banheiro.

5) PERMANECER SENTADO

- () Consigo permanecer sentado em qualquer cadeira durante o tempo que desejar.
- () Consigo permanecer sentado em minha cadeira favorita durante o tempo que desejar.
- () A dor me impede de permanecer sentado por mais de uma hora.
- () A dor me impede de permanecer sentado por mais de meia hora.
- () A dor me impede de permanecer sentado por mais de 10 minutos.
- () A dor me impede totalmente de permanecer sentado.

6) PERMANECER EM PÉ

- () Consigo permanecer em pé durante o tempo que desejar em sentir mais dor.
- () Consigo permanecer em pé em minha cadeira favorita durante o tempo que desejar.
- () A dor me impede de permanecer em pé por mais de uma hora.

() A dor me impede de permanecer em pé por mais de meia hora.

() A dor me impede de permanecer em pé por mais de 10 minutos.

() A dor me impede totalmente de permanecer em pé.

7) SONO

() Meu sono nunca é perturbado pela dor.

() Meu sono é ocasionalmente perturbado pela dor.

() Devido à dor, durmo menos de 6 horas.

() Devido à dor, durmo menos de 4 horas.

() Devido à dor, durmo menos de 2 horas.

() A dor me impede de dormir.

8) ATIVIDADE SEXUAL

() Minha atividade sexual é normal e não causa mais dor.

() Minha atividade sexual é normal, mas sinto mais dor.

() Minha atividade sexual é quase normal, mas é muito dolorosa.

() Minha atividade sexual está extremamente restringida devido à dor.

() Minha atividade sexual é quase nula devido à dor.

() A dor impede totalmente qualquer atividade sexual.

9) VIDA SOCIAL

() Minha vida social é normal e não causa mais dor.

() Minha vida social é normal, mas aumenta a intensidade da dor.

() A dor não tem um efeito importante sobre a minha vida social, a não ser uma limitação de atividades mais vigorosas (p. ex., prática esportiva).

() A dor restringiu a minha vida social e eu não saio tão frequentemente quanto antes.

() A dor restringiu minha vida social a minha casa.

() Não tenho vida social devido à dor.

10) VIAGEM

() Posso viajar a qualquer lugar, sem dor.

() Posso viajar a qualquer lugar, mas sinto mais dor.

() A dor é intensa, mas consigo viajar por mais de 2 horas.

() A dor me restringe a viagens de menos de 1 hora.

() A dor me restringe a viagens necessárias e curtas, de menos de 30 minutos.

() A dor me impede de viajar, exceto para receber tratamento.

Pontuação

As respostas de cada item variam de 0 (primeiro item) a 5 (último item). A soma dos itens é expressa como uma porcentagem do escore total, por exemplo:

- caso uma pessoa tenha respondido aos 10 itens (total possível: 50 pontos) e sua pontuação total tenha sido 25, seu escore é de 50%.
- caso uma pessoa tenha respondido a 9 itens (total possível: 45) e sua pontuação tenha sido 30, seu escore é de 66,7%.

A pontuação total varia de zero (sem incapacidade funcional) a 100 (totalmente incapacitado).

Escore: _____%

0% a 20%: incapacidade mínima

21% a 40%: incapacidade moderada

41% a 60%: incapacidade grave

61% a 80%: geradora de invalidez

81% a 100%: paciente preso à cama



B. QUESTIONÁRIO DE INCAPACIDADE DE ROLAND-MORRIS^{17,18}

Nome: _____ Data: _____

Quando você tem dor, você pode ter dificuldade em fazer algumas coisas que normalmente faz. Esta lista possui algumas frases que as pessoas usam para se descreverem quando tem dor. Quando você ler estas frases poderá notar que algumas descrevem sua condição atual. Ao ler ou ouvir estas frases pense em você hoje. Assinale com um x apenas as frases que descrevem sua situação hoje, se a frase não descrever sua situação deixe-a em branco e siga para a próxima sentença. Lembre-se: assinale apenas a frase que você tiver certeza que descreve você hoje.

1) Fico em casa a maior parte do tempo por causa da minha dor.	☐
2) Mudo de posição frequentemente tentando ficar mais confortável com a dor.	☐
3) Ando mais devagar que o habitual por causa da dor.	☐
4) Por causa da dor eu não estou fazendo alguns dos trabalhos que geralmente faço em casa.	☐
5) Por causa da dor eu uso o corrimão para subir escadas.	☐
6) Por causa da dor eu deito para descansar mais frequentemente.	☐
7) Por causa da dor eu tenho que me apoiar em alguma coisa para me levantar de uma poltrona.	☐
8) Por causa da dor tento com que outras pessoas façam as coisas para mim.	☐
9) Eu me visto mais devagar do que o habitual por causa das minhas dores.	☐
10) Eu somente fico em pé por pouco tempo por causa da dor.	☐
11) Por causa da dor tento não me abaixar ou me ajoelhar.	☐
12. Tenho dificuldade em me levantar de uma cadeira por causa da dor.	☐
13. Sinto dor quase todo o tempo.	☐
14. Tenho dificuldade em me virar na cama por causa da dor.	☐
15. Meu apetite não é muito bom por causa das minhas dores.	☐
16. Tenho dificuldade para colocar minhas meias por causa da dor.	☐
17. Caminho apenas curtas distâncias por causa das minhas dores.	☐
18. Não durmo tão bem por causa das dores.	☐
19. Por causa da dor me visto com ajuda de outras pessoas.	☐
20. Fico sentado a maior parte do dia por causa da minha dor.	☐
21. Evito trabalhos pesados em casa por causa da minha dor	☐
22. Por causa da dor estou mais irritado e mal-humorado com as pessoas do que em geral.	☐
23. Por causa da dor subo escadas mais vagarosamente do que o habitual.	☐
24. Fico na cama (deitado ou sentado) a maior parte do tempo por causa das minhas dores.	☐

5. QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)^{9,19}

Nome: _____ Data: _____

1) Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2) Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3) Os seguintes itens são sobre as atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos.	1	2	3
d) Subir vários lances de escada.	1	2	3
e) Subir um lance de escada.	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se.	1	2	3

- 4) Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

Perguntas	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2

- 5) Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

Perguntas	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

- 6) Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 7) Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

- 8) Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 9) Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, marque uma resposta que mais se aproxime com a maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

Perguntas	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

- 10) Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes etc.)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

- 11) O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

Afirmações	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Cálculo do *Raw Scale*

Nesta fase você transformará o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de *Raw Scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínios:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

A pontuação de cada domínio será calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior}}{\text{Variação}} \times 100$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação são fixos:

Domínio	Pontuação das questões correspondentes	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	040	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 07	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (itens b + c + d + f + h)	5	25

- A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.
- Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.
- Serão obtidas oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo somá-las e fazer uma média.

Domínio	Escore
Capacidade funcional	_____/100
Limitação por aspectos físicos	_____/100
Dor	_____/100
Estado geral de saúde	_____/100
Vitalidade	_____/100
Aspectos sociais	_____/100
Limitação por aspectos emocionais	_____/100
Saúde mental	_____/100

6. CLASSIFICAÇÃO DA DOR

Segundo o IASP, em 2019, a classificação da dor crônica inclui dor crônica primária e dor crônica secundária.

Dor crônica primária corresponde à dor que ocorre em uma ou mais regiões anatômicas e que persiste ou recorre por um período superior a três meses. Está associada a estresse emocional ou incapacidade funcional significativa. Além disso, seus sintomas não podem ser melhor explicados por outros diagnósticos.

Dor crônica secundária, por sua vez, está associada a alguma condição subjacente. Dores crônicas primárias e secundárias podem coexistir²⁰⁻²².

1) Dores Crônicas Primárias

Dor crônica primária pode ser compreendida como uma doença em si. É definida como dor em uma ou mais regiões anatômicas. Está associada a estresse emocional significativo ou incapacidade funcional (que interfere nas atividades diárias e no papel social do indivíduo). Ainda, não pode ser relacionada a outro quadro de dor crônica.

As dores crônicas primárias são classificadas em 5 subtipos que levam a diagnósticos mais específicos¹: síndromes de dores complexas regionais; cefaleia ou dor orofacial primária crônica; dor visceral primária crônica (como síndrome do cólon irritável); dor musculoesquelética primária crônica e dores generalizadas, como na fibromialgia.

1.1) Dor crônica generalizada

A fibromialgia é a síndrome de dor crônica generalizada com alterações somáticas, viscerais, emocionais, cognitivas e de relacionamento social, que marcam um estágio avançado de sensibilização difusa, com ou sem causa específica conhecida subjacente²³⁻²⁶. Atualmente, seu diagnóstico envolve fadiga física ou mental, alteração do humor e do sono, além de dor em, ao menos, seis de nove locais distribuídos na cabeça, membros superiores, tórax, abdome, dorso superior e inferior, e membros inferiores. A disfunção cognitiva com prejuízo da memória e das funções executivas tem sido reconhecida como uma manifestação importante em pacientes com fibromialgia²⁷.

Na fibromialgia, a dor ocorre pelo seu mecanismo nociplástico, com influência de sensibilização central e periférica. A contração reflexa da musculatura gera pontos de tensão e dor nociceptiva, miofascial.

Diversas doenças reumatológicas e autoimunes coexistem ou são diagnóstico diferencial de fibromialgia. Somatizações são frequentes e a saúde mental do indivíduo exerce papel fundamental na atividade e controle da doença.

A obesidade é comum em pacientes com fibromialgia e está relacionada a pior prognóstico. Distúrbios de ansiedade, depressão e transtorno afetivo bipolar têm importante relação com fibromialgia. Mulheres são acometidas em maior escala (3:1) e a faixa etária de início varia de 30 a 50 anos.

1.2) Dores complexas regionais

Dor que se inicia tardiamente, tempos após uma lesão por trauma extenso. A dor é desproporcional em magnitude ou duração ao que se esperaria para o quadro. O paciente pode apresentar hiperalgesia, alodinia, rubor, aumento da temperatura local, edema e outros sinais inflamatórios. Também podem haver alterações nociplásticas transitórias. No tipo, 1 não há trauma do sistema nervoso periférico e sintomas nociplásticos podem ser observados. Nas dores complexas regionais do tipo 2, há evidência de lesão em nervo periférico e a dor neuropática predomina.

1.3) Cefaleia Primária Crônica ou dor orofacial

A cefaleia primária crônica é definida como dor de cabeça por 15 ou mais dias por mês durante mais de 3 meses e que se manifesta em crises com duração de 4 a 72 horas. A dor é unilateral, pulsátil, de intensidade moderada a severa, agravada por atividade física e associação com fotofobia e fonofobia. Os diagnósticos relacionados a este quadro incluem: enxaqueca (migrânea) crônica, cefaleia tensional crônica, cefaleia trigêmeo autonômicas (TAC), e outras cefaleias primárias.

Utilizar um diário da cefaleia é útil quando há mais de uma hipótese diagnóstica e mais de um tipo de cefaleia presente. O preenchimento do diário pode aumentar a precisão do diagnóstico, otimizar a conduta terapêutica e ajudar o paciente a entender melhor a sua condição.

A dor crônica orofacial pode ser uma apresentação localizada de uma cefaleia primária.

1.4) Dor visceral primária crônica

A dor visceral primária crônica é definida como uma dor crônica localizada na cabeça/pescoço, no abdome, no torác ou na pelve, tais como síndrome do intestino irritável, dor torácica crônica, dor epigástrica crônica, dor abdominal, dor vesical e dor pélvica primárias crônicas.

1.5) Dor musculoesquelética primária crônica

A dor musculoesquelética primária crônica afeta músculos, ossos, articulações e tendões. Pode atingir as regiões cervical, torácica, lombar baixa, membros ou ser difusa. Um exemplo é a dor lombar baixa primária crônica.

2) Dores Crônicas Secundárias

As dores crônicas secundárias manifestam-se como sintoma de uma outra doença ²⁸. Incluem dor crônica relacionada ao câncer; dor crônica pós cirúrgica; dor crônica músculo esquelética; dor crônica neuropática; dor crônica visceral e cefaleia ou dor orofacial crônica.

2.1) Dor crônica relacionada a câncer

A dor crônica relacionada a câncer refere-se àquela que ocorre em consequência do tumor, de suas metástases ou de seu tratamento ^{29, 23}. O crescimento gradual do tumor lesiona tecidos e ativa nociceptores por compressão, distensão, inflamação ou isquemia visceral, liberando mediadores inflamatórios e gerando dor. A compressão e a lesão de estruturas nervosas podem gerar alterações neuropáticas importantes. Quimioterapia, tratamento hormonal e terapias biológicas podem causar a dor relacionada ao câncer pós-tratamento.

Muitos pacientes apresentam dores relacionadas aos tratamentos cirúrgicos (dor pós-cirúrgica) devido ao câncer, principalmente, as dores neuropáticas.

As dores crônicas relacionadas a câncer podem se apresentar como uma dor constante (*background pain*) ou intermitente, episódica. No entanto, essa dor também pode ter as mesmas características de qualquer outro tipo de dor. Ainda, nesses casos, a dor pode ocorrer por meio do mecanismo neuropático e do mecanismo nociceptivo, dependendo das estruturas envolvidas.

Fatores psicológicos e a maneira como o indivíduo vivencia suas questões podem influenciar na percepção da dor e contribuir para uma sensação de dor mais ou menos severa.

2.2) Dor crônica pós-cirúrgica

A dor crônica pós-cirúrgica é definida como aquela persistente por mais de três meses e ausente antes da cirurgia. Também pode ocorrer quando, após a cirurgia, trauma ou queimadura, a dor apresenta características diferentes ou maior intensidade em comparação ao período anterior ao evento e a dor está localizada à região de referência, excluídas outras possíveis causas^{29,30}. É uma dor subdiagnosticada e subtratada.

2.2) Dor crônica neuropática

A dor crônica neuropática é causada por lesão ou doença do sistema somatossensorial. Pode ser espontânea ou provocada, além de se manifestar com hiperalgesia e alodínia. Sensação de queimação, dormência ou formigamento são comuns. Muitas vezes, o sintoma é distal no trajeto do nervo acometido. Nesse tipo de dor, a lesão deve ser comprovada por exame de imagem, biópsia, exames laboratoriais ou neurofisiológicos.

A dor neuropática ocorre por desordens do sistema nervoso central, como na dor pós acidente vascular cerebral (AVC), lesão medular por trauma ou doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson.

Pode se manifestar no sistema nervoso periférico e nas doenças desmielinizantes que acometem a medula espinhal como a esclerose múltipla. Também é possível que se apresente em desordens do sistema periférico, tais como: trauma ou compressão no nervo, amputação, polineuropatias, radiculopatia cervical ou lombar, neuropatia diabética, neuralgia do trigêmeo, neuropatias por doenças infecciosas como herpes ou hanseníase; quimioterapia; doenças autoimunes como Síndrome de Guillain-Barre; desordens inflamatórias como as neuropatias hereditárias e canaliculopatias como eritromelalgia.

A dor neuropática é prevalente após amputação, cirurgia de hérnia e mastectomia, assim como em queimaduras, politraumas e traumas medulares, lesões de plexo braquial e outras lesões nervosas.

2.4 Cefaleia ou dor orofacial crônicas secundárias

Cefaleia ou dor orofacial é aquela com duração de, ao menos, 50% do tempo no período mínimo de três meses. A cefaleia pode ser classificada conforme a 3ª edição da *The International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3). Os critérios da ICHD-3 podem ser aplicados quando o paciente relata essa dor ou tão logo o transtorno subjacente seja confirmado. Segundo a ICHD-3, o critério A é a presença da cefaleia; o critério B é a presença do transtorno causador; e o critério C é a evidência da relação de causal. Para a cefaleia ser considerada crônica, o aspecto temporal deve ser respeitado.

Uma das causas mais comuns de cefaleia é o distúrbio da articulação temporomandibular (ATM). Ainda, a manifestação inicial de uma cefaleia primária, por vezes, pode ser semelhante à dor orofacial.

As cefaleias secundárias podem ser:

- Cefaleia atribuída a trauma ou lesão cefálica ou cervical;
- Cefaleia atribuída a transtorno vascular craniano ou cervical;
- Cefaleia atribuída a transtorno intracraniano não vascular;
- Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua supressão;
- Cefaleia atribuída a infecção;
- Cefaleia atribuída a transtorno da homeostase;
- Cefaleia ou dor facial atribuída a transtorno do crânio, pescoço, olhos, orelhas, nariz, seios paranasais, dentes, boca ou outra estrutura facial ou cervical;
- Cefaleia atribuída a transtorno psiquiátrico.

Caso a apresentação do quadro de cefaleia tenha relação temporal com algum transtorno cujas manifestações possam explicá-la, deve-se buscar a comprovação desse transtorno e a possível relação de causa e efeito, segundo os critérios diagnósticos clínicos, laboratoriais ou de imagem. Torna-se ainda mais evidente essa correlação quando a cefaleia melhora após o tratamento da condição primária.

2.5 Dor crônica visceral secundária

Dor crônica visceral secundária é definida como dor persistente ou recorrente que se origina nos órgãos internos da cabeça, pescoço ou cavidades torácica, abdominal ou pélvica. Geralmente, é sentida nas estruturas somáticas das paredes do corpo (pele, subcutâneo, músculos) em áreas

que recebem a mesma inervação do órgão que originou os sintomas (dor visceral referida). Nessas regiões, pode ocorrer hiperalgesia com sintomas bastante desproporcionais aos danos locais observados e estímulo nociceptivo. Alguns exemplos de dor crônica visceral são: inflamação persistente, mecanismos vasculares (isquemia e trombose), obstrução e distensão, tração e compressão, mecanismos combinados e referência em outros locais.

2.6 Dor crônica musculoesquelética secundária

A dor crônica musculoesquelética secundária é definida como a dor crônica persistente ou recorrente, que surge como parte de uma doença, afetando diretamente o tecido ósseo, muscular, articular ou tecidos moles. Esse tipo de dor se manifesta devido a uma causa conhecida e que afeta músculos, ossos e articulações, como na artrite reumatoide, osteoartrose (também chamadas de artrose ou osteoartrite) e doenças do tecido conjuntivo³.

As dores musculoesqueléticas crônicas podem ser decorrentes de:

- inflamação persistente como no caso de infecções (ex: hepatite B ou C, HTLV1, parvovirus e chicungunya, herpes ou hanseníase);
- depósito articular de cristais (gota);
- desordens autoimunes e autoinflamatórias (ex: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, fase inflamatória da osteoartrose entre outras);
- dores musculoesqueléticas associadas a alterações estruturais, como na osteoartrose de joelho ou quadril, espondilose ou trauma;
- após lesão musculoesquelética relacionada a doenças do sistema nervoso, como doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença do sistema neurológico periférico.

7. REFERÊNCIAS

1. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. Support care cancer. Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2011 Apr;19(4):505–11.
2. Liggieri A, Liggieri V. Avaliação do paciente com dor crônica. In: Kobayashi R, Luzo M, Cohen M, editors. Tratado de Dor Musculoesquelética SBOT. São Paulo: Alef; 2019. p. 41–52.
3. Pereira LV, Pereira G de A, Moura LA de, Fernandes RR. [Pain intensity among institutionalized elderly: a comparison between numerical scales and verbal descriptors]. Rev Esc Enferm USP. 2015 Oct;49(5):804–10.

4. Mannion AF, Balagué F, Pellisé F, Cedraschi C. Pain measurement in patients with low back pain. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Nov;3(11):610–8.
5. Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M. The Pain Visual Analog Scale: Is It Linear or Nonlinear? *Anesth Analg*. 1999;89(6).
6. Claro MT, Vietta EPPP-RP. Escala de faces para avaliacao da dor em crianças - etapa preliminar [Internet]. 1993. Available from: <https://repositorio.usp.br/item/000737575>
7. Rossato LM, Angelo M. [Using tools for pain perception assessment in hospitalized pre-school children undergoing painful procedures]. *Rev Esc Enferm USP*. 1999 Sep;33(3):236–49.
8. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):29–36.
9. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J pain*. 2010 May;11(5):484–90.
10. Schestatsky P, Félix-Torres V, Fagundes Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. *Pain Med*. 2011 Oct;12(10):1544–50.
11. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005 Mar;6(3):149–58.
12. Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2838–44.
13. Lin T, Kobayashi R, Kobayashi C, Rossi Junior J, Loduca A, Muller B. Avaliação funcional do doente com dor crônica. In: Martins M, Carrilho F, Alves V, Castilho E, Cerri G, editors. *Clínica Médica do HCFMUSP*. Barueri: Manole; 2015. p. 38–44.
14. Latronico N, Gosselink R. A guided approach to diagnose severe muscle weakness in the intensive care unit. *Rev Bras Ter intensiva*. 2015;27(3):199–201.
15. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980 Aug;66(8):271–3.
16. Vigatto R, Alexandre NMC, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Feb;32(4):481–6.

17. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec;25(24):3115–24.
18. Júnior JJ, Nicholas M, Pimenta C, Asghari A, Thieme A. Validação do Questionário de Incapacidade Roland Morris para dor em geral. *Rev Dor*. 2010 Jan 1;11:28–36.
19. Ware JEJ, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):903–12.
20. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic pain in over 16s: assessment and management (Draft). NICE; 2020.
21. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19–27.
22. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):28–37.
23. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010 May;62(5):600–10.
24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011 Jun;38(6):1113–22.
25. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016 Dec;46(3):319–29.
26. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2019 Jun;20(6):611–28.
27. World Health Organization. WHOQOL: measuring quality of life. Geneva: WHO; 1997.
28. Pedroso B, Pilatti LA, Gutierrez GL, Santos CB dos, Picinin CT. Validação da sintaxe unificada para o cálculo dos escores dos instrumentos WHOQOL. Pilatti LA, Gutierrez GL, Santos CB dos, Picinin CT, editors. *Conex Educ Física, Esporte e Saúde*. 2011;9(1).
29. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):38–44.
30. IASP – International Association for the Study of Pain. Chronic Postsurgical Pain: Definition, Impact, and Prevention. IASP. 2017.

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA OSTEOARTRITE DE JOELHO

1. APRESENTAÇÃO

A Osteoartrite (AO), doença articular degenerativa, também é conhecida na área da Traumatologia e Ortopedia como osteoartrose ou simplesmente artrose. A denominação mais aceita internacionalmente é osteoartrite, apesar de o termo artrose ser ainda muito utilizado no Brasil.

A OA é a forma mais comum de doença articular, e afeta principalmente quadris, joelhos, mãos e pés, levando a grande incapacidade e perda da qualidade de vida, na população¹.

Atualmente, existe grande variabilidade de condutas clínicas nos serviços de saúde, em sua grande parte sem evidência científica relevante para explicá-las. Diante dessa heterogeneidade surge a necessidade de um gerenciamento de forma a instrumentalizar os profissionais de saúde e assim homogeneizar suas condutas, tornando-as mais efetivas e com custos mais razoáveis. O controle dessa variabilidade nas ações relativas aos cuidados de saúde faz-se, fundamentalmente, pela verificação das evidências e sua incorporação nas diretrizes clínicas ou protocolos clínicos².

As diretrizes clínicas baseadas em evidências científicas são importantes ferramentas para direcionar as condutas de assistência, visando ao aperfeiçoamento do cuidado. Desse modo, em 2003, no projeto diretrizes, uma iniciativa conjunta da Associação Médico Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM) desenvolveu como um de seus produtos uma diretriz sobre OA, com autoria da Sociedade Brasileira de Reumatologia³.

No Sistema Único de Saúde (SUS), essa denominação foi normatizada com a Lei nº 12.401/2011, com as diretrizes clínicas oficiais para o SUS sendo chamadas de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁴.

Neste contexto, o Ministério da Saúde (MS) tem como um de seus objetivos estratégicos a elaboração e atualização periódica de protocolos clínicos e é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC tem como atribuições: incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos,

produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de PCDT. A elaboração de novos PCDT, assim como suas atualizações, baseadas em evidências científicas, podem ser demandadas pela CONITEC às instituições parceiras, cabendo a esta Comissão acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas ^{3,4}.

Diretamente vinculado ao Ministério da Saúde, o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), centro de referência no tratamento de doenças do aparelho locomotor e traumas ortopédicos de média e alta complexidade, é também uma instituição parceira da CONITEC desde 2012, recebendo em 2015, demanda para elaboração das Diretrizes de tratamento não cirúrgico da OA de joelho.

Através do seu Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), o INTO desenvolveu estas Diretrizes utilizando as Diretrizes metodológicas do MS para o uso de ferramentas de adaptação de diretrizes clínicas já existentes, ADAPTE⁵.

Utilizando esta ferramenta, duas diretrizes sobre OA foram selecionadas após avaliação da qualidade metodológica e foram adaptadas para a realidade brasileira: *NICE/National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults / Clinical guideline CG177*⁶, publicada em 2008 e revisada em 2014; e *VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA)*⁷, publicada em 2014.

As recomendações destas diretrizes foram discutidas por especialistas, de acordo com as questões de saúde determinadas como relevantes ao tratamento não cirúrgico em nível da atenção básica, no acompanhamento ambulatorial de pacientes com OA de joelho.

As evidências científicas nas quais se basearam as recomendações foram resumidas e classificadas de acordo com a metodologia utilizada em cada uma das diretrizes fontes.

As informações adicionais sobre as evidências podem ser encontradas nas versões ampliadas utilizadas para esta adaptação disponíveis em:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>

<http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>

As recomendações foram discutidas por especialistas e representantes da sociedade civil brasileira, além de representantes e consultores do Ministério da Saúde.

Para decidir sobre a força de cada recomendação adaptada nestas Diretrizes os especialistas do grupo elaborador utilizaram os quatro fatores determinantes do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{8,9,10} como resume o quadro a seguir:

Decisão sobre a força de recomendação (Quanto maior a frequência da resposta “SIM”, mais fraca a recomendação)	
Fatores	Decisão
Há incerteza sobre o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis? (desconsiderando os custos)	SIM () NÃO () “Breve justificativa sobre a escolha”
A qualidade das evidências é Baixa ou MuitoBaixa?	SIM () NÃO () “Breve justificativa sobre a escolha”
Há uma provável variabilidade na adesão à recomendação?	SIM () NÃO () “Breve justificativa sobre a escolha”
Há incerteza sobre os benefícios compensarem os custos de implementação?	SIM () NÃO () “Breve justificativa sobre a escolha”
Força da recomendação*	Forte () Fraca ()

* Quanto maior a frequência da resposta “SIM”, mais fraca a recomendação.

Adaptação do modelo de tabela sobre força da recomendação do sistema GRADE

2. RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES

As recomendações para direcionamento da conduta de OA de Joelho no Brasil estão descritas a seguir:

RECOMENDAÇÕES	FORÇA
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E POR IMAGEM	
1) Recomendamos diagnosticar OA de joelho clinicamente, através de anamnese e exame físico se o paciente tem dor relacionada à atividade habitual e/ ou rigidez no joelho.	Forte
2) Recomendamos o uso da radiografia em AP e perfil em apoio bipodal para colaborar no diagnóstico de OA do joelho.	Forte
3) Sugerimos a realização de diagnóstico diferencial da OA de joelho nas doenças reumáticas, lesões tumorais e eventualmente em um trauma do joelho.	Fraca
4) Não recomendamos o uso de Ressonância Magnética como ferramenta de diagnóstico, confirmação de diagnóstico ou gerenciamento do tratamento da OA de joelho, até o presente momento.	Fraca
5) Não recomendamos o uso rotineiro de exames laboratoriais ou análise do líquido sinovial para diagnosticar a OA de joelho.	Fraca
ABORDAGEM HOLÍSTICA	
6) Recomendamos que o profissionais de saúde (ortopedista, enfermeiro,	Forte

RECOMENDAÇÕES	FORÇA
fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) avaliem o impacto da doença na vida cotidiana dos pacientes em função da qualidade de vida, ocupação, humor, relacionamentos e atividades de lazer; a decisão de prescrever qualquer intervenção deve ser baseada em achados considerando a relação, risco versus benefício, intensidade da dor, status funcional, a preferência do paciente e utilização de recursos. Os scores SF 6D, WOMAC e <i>Knee Society Score</i> (KSS) são sugeridos para essa avaliação.	
7) Recomendamos considerar as comorbidades que coexistam com a OA na elaboração do plano de cuidados.	Forte
8) Os profissionais de saúde devem oferecer informações para os pacientes com OA de joelho, focadas em: exercício físico; intervenções para alcançar a perda de peso caso o paciente esteja com sobrepeso ou for obeso.	Forte
9) Recomendamos que o médico ortopedista priorize as principais alternativas não-cirúrgicas previamente a cirurgia em pacientes com OA de joelho.	Forte
10) Recomendamos aos profissionais de saúde (ortopedistas, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeuta ocupacional) oferecer informações precisas para todos os pacientes com OA de joelho a fim de melhorar a compreensão de sua condição, incluindo riscos e benefícios das opções de tratamento. Este deve ser planejado com o paciente (familiares ou cuidadores) aplicando os princípios da decisão compartilhada. A partilha de informações é uma parte permanente e integral no plano de cuidados.	Forte
ABORDAGEM FISIOTERÁPICA	
11) Os profissionais de saúde (ortopedista e fisioterapeuta) podem orientar, avaliar e/ou referenciar para avaliação, os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade da realização de exercícios físicos.	Fraca
12) Pacientes com OA de joelho devem ser encaminhados à fisioterapia, tão logo se estabeleça o diagnóstico, como parte do manejo do tratamento conservador.	Fraca
13) Os profissionais de saúde (ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) devem promover mudanças comportamentais e compactuar estratégias contínuas e individualizadas de autogestão do tratamento junto aos pacientes com OA de joelho, especialmente a realização de exercícios físicos e a perda ou manutenção de peso corporal, certificando-se que as metas sejam devidamente atingidas.	Fraca
14) Para pacientes com OA de joelho, o fisioterapeuta deve considerar o uso de terapia manual para a redução da dor e a melhora da função e da qualidade de vida.	Fraca
15) O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade de realização regular de exercícios terapêuticos em solo, sob supervisão, de alta ou baixa intensidades, de forma a aumentar ou manter a força muscular, capacidade aeróbica, amplitude de movimento e saúde geral.	Fraca
16) O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade de realização de fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível a modalidade na rede local.	Fraca
17) Em adultos com OA de joelho, não existem evidências suficientes para	Fraca

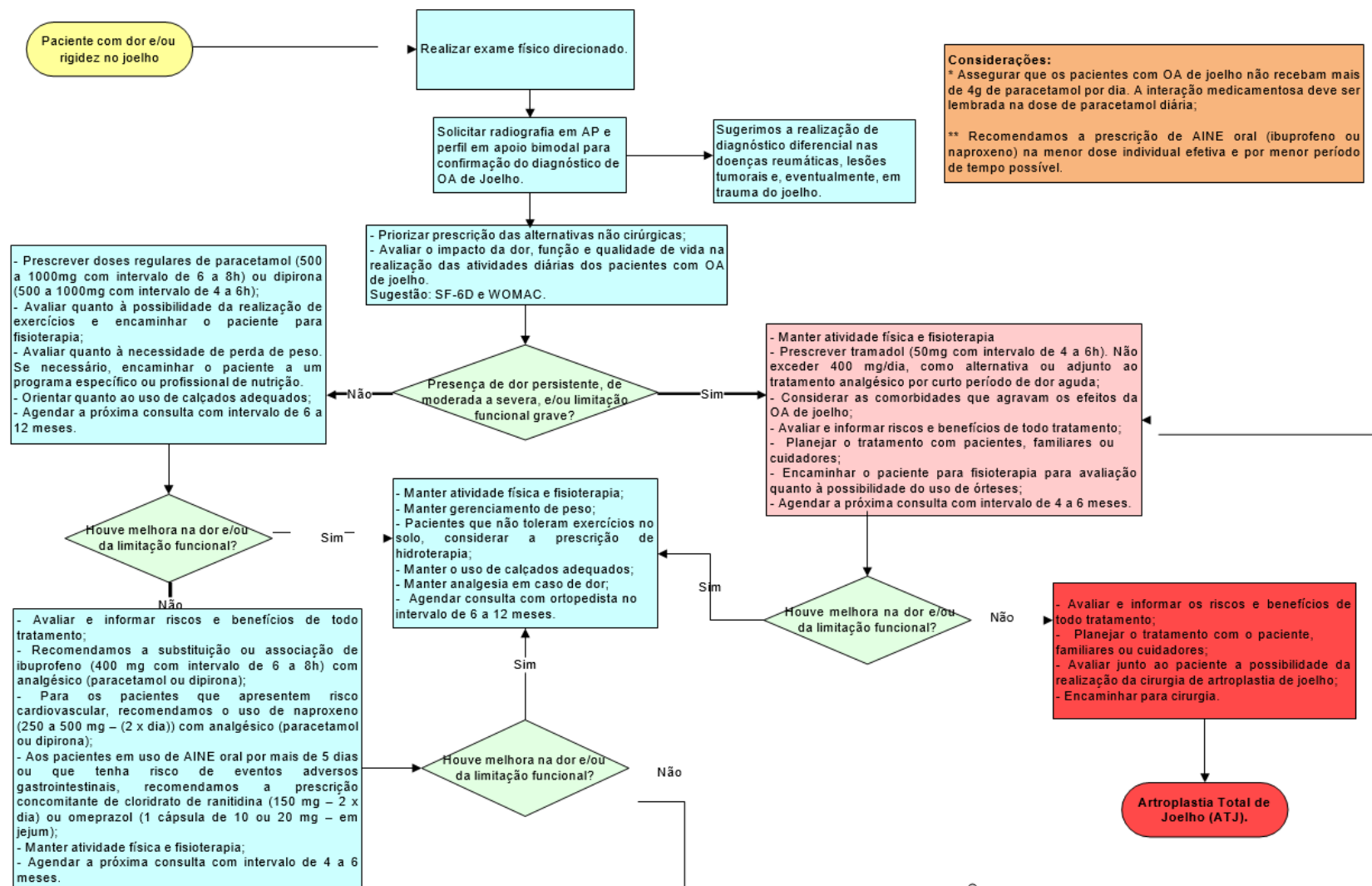
RECOMENDAÇÕES	FORÇA
recomendar a acupuntura na redução da dor ou melhora da função.	
18) Os profissionais de saúde devem considerar o uso de estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) como apoio ao tratamento principal para a redução da dor em pacientes com OA de joelho.	Fraca
19) Dispositivos auxiliares – órteses de deambulação (por exemplo, bengalas) devem ser considerados como apoio ao tratamento principal para pessoas com OA de joelho que tenham problemas específicos em atividades de vida diária. Se necessário, deve-se consultar um especialista nesta área (por exemplo, terapeuta ocupacional).	Fraca
20) Os fisioterapeutas devem considerar o uso de ultrassom terapêutico, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor e melhora na função em pacientes com osteoartrite de joelho.	Fraca
TERAPIA FARMACOLÓGICA	
21) Recomendamos a prescrição de doses regulares de paracetamol de 500 mg a 1000 mg, com intervalo de 6h a 8h para alívio da dor como 1ª linha de tratamento para OA de joelho.	Forte
22) Não existe evidência suficiente para recomendarmos a prescrição de AINES tópicos como tratamento da OA de joelho para pacientes com alto risco de ocorrência de eventos adversos gastrointestinais.	Forte
23) Recomendamos a prescrição de dipirona na dose de 500 mg ou 1000 mg (com intervalo de 4 a 6 horas), como alternativa de 1ª linha para o tratamento da dor dos pacientes com OA de joelho de acordo com a resposta terapêutica e preferência de cada um.	Forte
24) Recomendamos assegurar que os pacientes com OA de joelho não recebam mais de 4 g de paracetamol por dia. A interação medicamentosa deve ser lembrada na dose de paracetamol diária.	Forte
25) Recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo ibuprofeno (400 mg com intervalo de 6 a 8 horas) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor no paciente com OA de joelho.	Forte
26) Recomendamos a substituição ou adição de um AINE oral não seletivo naproxeno (250 a 500 mg duas vezes ao dia) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor nos pacientes com OA de joelho que apresentem risco de evento cardiovascular.	Forte
27) Em pacientes que necessitam de tratamento com AINE oral por mais de 5 dias ou que tenha risco de eventos adversos do trato gastrointestinal superior, recomendamos a prescrição concomitante de omeprazol (uma cápsula de 10 mg ou 20 mg, antes do café da manhã).	Forte
28) Recomendamos avaliar o balanço entre os benefícios e danos potenciais na utilização dos AINES orais em pacientes com risco ou com doença cardiovascular, gástrica ou renal conhecida. Ao prescrever estas drogas deve-se considerar a avaliação adequada e o monitoramento contínuo desses fatores de risco.	Forte
29) Recomendamos prescrever AINES orais na menor dose individual efetiva durante o menor período de tempo possível para pacientes com OA de joelho.	Forte

RECOMENDAÇÕES		FORÇA
30) Para pacientes com OA de joelho que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomendamos considerar ou manter prescrição de paracetamol ou dipirona evitando a prescrição de um AINE oral (seletivo e não seletivo).		Forte
31) Para pacientes com OA de joelho com dor persistente de moderada a severa e que apresentem resposta inadequada, contraindicações ou eventos adversos intoleráveis às terapias com AINEs, recomendamos a prescrição de opióide fraco como alternativa ou adjunto ao tratamento analgésico por curto período de dor aguda.		Forte
32) Não recomendamos o uso de sulfato de condroitina, glucosamina e / ou qualquer combinação dos dois, para tratar a dor ou melhorar a função da OA de joelho.		Forte
33) Não recomendamos a administração de injeções intra-articulares de corticosteróides para o alívio da dor em pacientes com OA de joelho.		Forte
34) Não recomendamos a administração de injeções intra-articulares de ácido hialurônico para tratamento de OA de joelho.		Forte
ACOMPANHAMENTO		
35) Sugerimos que os pacientes com OA sintomática de joelho devam passar por consultas regulares, discutindo o conhecimento do paciente acerca de sua condição, preocupações, preferências pessoais, capacidade de acessar os serviços e a adesão ao tratamento. Os prazos das consultas devem ser acordados com o paciente.		Fraca
36) Sugerimos que os pacientes com OA de joelho que apresentem: dor intensa nas articulações, mais de um sintoma articular, mais de uma comorbidade e faça uso de medicamento regular para OA realizem, no mínimo, 02 consultas anuais.		Fraca
INDICAÇÃO CIRÚRGICA		
37) Sugerimos que o médico ortopedista assegure que as principais opções de tratamento não cirúrgico sejam oferecidas ao paciente antes da recomendação da artroplastia de joelho.		Fraca
38) Sugerimos que o médico ortopedista considere o encaminhamento dos pacientes para cirurgia de artroplastia antes que se estabeleçam limitação funcional prolongada e dor severa.		Fraca
39) Fatores prognósticos específicos do paciente incluindo idade, sexo, obesidade e comorbidades, não devem ser obstáculos para o encaminhamento à cirurgia de artroplastia.		Fraca
40) Aos pacientes com OA de joelho que experimentam sintomas com impacto substancial na sua qualidade de vida, mediante avaliação individualizada do paciente, e que não tenham se beneficiado das terapias não-cirúrgicas, sugerimos o encaminhamento para cirurgia de artroplastia.		Fraca
41) Não recomendamos a artroscopia, lavagem artroscópica ou desbridamento como parte do tratamento para a OA de joelho, exceto nos casos de bloqueio mecânico devido a um corpo livre ou uma lesão meniscal traumática.		Fraca
42) Quando discutida a possibilidade de cirurgia articular, sugerimos que o médico ortopedista ofereça ao paciente informações sobre os benefícios e os riscos da cirurgia e as potenciais consequências de sua não realização, a		Fraca

RECOMENDAÇÕES	FORÇA
recuperação e a reabilitação após a cirurgia e como os acessos à cirurgia e à reabilitação estão organizados em sua área local.	

Versão preliminar

ALGORITMO



3. INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida tem gerado o envelhecimento da população mundial, aumentando assim a prevalência das doenças relacionadas à idade, com destaque para a Osteoartrite (OA), forma mais comum de doença articular e relacionada com altos custos em saúde.

A OA caracteriza-se como uma doença de caráter inflamatório e degenerativo das articulações que ocorre por insuficiência da cartilagem, ocasionada por um desequilíbrio entre a destruição (ou o desgaste) e a formação (ou a re-síntese) dos seus principais elementos, associada a uma variedade de condições como: sobrecarga mecânica, fatores genéticos e alterações bioquímicas da cartilagem e da membrana sinovial. Esta condição causa dor, incapacidade física e redução da qualidade de vida, levando a limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral, resultando em impacto pessoal e social^{1,3}.

As articulações periféricas mais comumente afetadas são os joelhos, quadris e as pequenas articulações das mãos. Embora a dor, função e efeitos reduzidos sobre a capacidade de realizar atividades do dia-a-dia possam ser importantes consequências da OA, dor em si é, naturalmente, um problema biopsicossocial complexo, relacionada em parte com expectativas do paciente, e associada a mudanças no humor, sono e habilidades de enfrentamento⁶.

A OA alcança de 6% a 12% da população adulta e mais de um terço das pessoas com mais de 65 anos de idade. Visto que sua maior prevalência atinge a população idosa e o fenômeno de envelhecimento mundial é fato consumado, percebe-se o quanto este distúrbio articular pode onerar os sistemas de saúde¹¹.

Antes, acreditava-se tratar de uma doença progressiva, de evolução arrastada, sem perspectivas de tratamento, encarada por muitos como natural do processo de envelhecimento. Hoje, no entanto, é vista como uma enfermidade em que é possível modificar o seu curso evolutivo, tanto em relação ao tratamento sintomático imediato, quanto ao seu prognóstico^{1,3}.

É importante ressaltar que alguns fatores de risco para a OA podem ser reversíveis como, por exemplo, obesidade e fraqueza muscular. Outros podem ser evitados, como o

trauma articular por exigência ocupacional ou recreativa, trazendo contribuições importantes para a prevenção primária e secundária. Assim como a obesidade, a atividade ocupacional também está associada ao aumento da incidência desta doença, principalmente nos trabalhadores que executam suas tarefas na posição agachada^{1,6}.

A síndrome articular, composta por dor e rigidez, nem sempre é correspondente às alterações radiográficas visualizadas nos exames de imagem, tais alterações são quase universais na população acometida. Até em exames com técnica mais sensível, como a ressonância magnética, pela qual as anormalidades estruturais mais frequentes podem ser detectadas, esses achados nem sempre se traduzem em sintomas clínicos⁶.

Embora a prevalência de OA seja mais conhecida entre os idosos, um número significativo de pessoas mais jovens e fisicamente ativas tem apresentado a síndrome articular, onde as atividades físicas que envolvem sobrecarga e movimentos repetitivos podem estar associadas com a elevação da incidência nesta população^{6,12}.

No Brasil, ainda não existe um repositório com refinamento da informação, onde se registre o diagnóstico de OA. Dados do Ministério da Previdência Social¹³ demonstram que entre 2009 e 2013 houve registro de 3723 trabalhadores afastados das atividades laborais por CID M17 - gonartrose, correspondendo a 0.10% dos afastamentos, em todo território nacional.

Segundo DATASUS¹⁴, 35.679 procedimentos de artroplastia de joelho tiveram Autorização de Internação Hospitalar - AIH aprovadas nos últimos 5 anos (2010-2014), em todo país.

No Reino Unido, a incidência da OA está aumentando à medida que a população envelhece, assim como, com aumento da prevalência dos seus fatores de risco, como a obesidade⁶.

Em 2010, a prevalência estimada de artroplastias de joelho foi de 1.52% da população americana, alcançando 10.38% nos indivíduos acima de 80 anos e 0.08% nos indivíduos com menos de 50 anos, cerca de 4,7 milhões de indivíduos submetidos à artroplastia de joelho¹⁵.

A OA desenvolve-se basicamente em duas condições: 1) as propriedades dos materiais biológicos da cartilagem articular e do osso subcondral são normais, mas há aplicação de cargas excessivas na articulação, levando à desintegração dos tecidos; ou 2) a carga

aplicada é razoável, mas as propriedades dos materiais da cartilagem ou do osso estão alteradas¹⁶.

Apesar da alteração patológica fundamental da OA ser a perda progressiva da cartilagem articular, esse processo não se constitui em uma doença específica de qualquer tecido, afeta a articulação, em que todos os tecidos subjacentes são envolvidos: osso subcondral, sinóvia, disco intra-articular, ligamentos e estruturas neuromusculares de sustentação, além da própria cartilagem^{17, 18}.

A OA pode ainda ser classificada como primária ou secundária de acordo com suas causas ou fatores predisponentes. A primária é o tipo mais comum, não tem etiologia identificável ou causa predisponente. A secundária, embora tenha um fator que predisponha ao seu surgimento, é patologicamente indistinguível da OA primária¹⁸.

As causas mais comuns de OA secundária são condições metabólicas (deposição de cristais de cálcio, hemocromatose, acromegalia), fatores anatômicos (luxação congênita de quadril ou pernas de comprimentos desiguais), eventos traumáticos (grand trauma articular, lesão articular crônica e cirurgia na articulação) ou sequela de desordens inflamatórias (espondilite anquilosante e artrite séptica)^{17,18}.

A incidência é semelhante em relação ao sexo, sendo que o número de articulações acometidas é, em geral, maior no sexo feminino, o que leva à forma generalizada ser mais comum em mulheres¹⁸.

As alterações radiográficas são praticamente universais após os 60 anos de idade, mas as queixas clínicas ocorrem em torno de 20% dos pacientes. O diagnóstico é estabelecido essencialmente pelas queixas clínicas, os achados do exame físico e as alterações radiográficas. O tratamento atual é dividido em medidas não farmacológicas e farmacológicas⁷.

4. OBJETIVOS

Estas Diretrizes têm como finalidade sintetizar a informação científica em relação às práticas do cuidado do paciente com OA de Joelho, incluindo o diagnóstico e o tratamento não cirúrgico ambulatorial a ser dispensado na atenção básica, de modo a fornecer recomendações de fácil utilização e implementação, promovendo o uso de práticas baseadas em evidências a todos os atores envolvidos no cuidado, melhorando

a qualidade de vida dos pacientes que sofrem em decorrência dessa doença com grande potencial incapacitante.

5. ESCOPO

Público-alvo: Profissionais de saúde da atenção básica e que realizam acompanhamento ambulatorial no gerenciamento e cuidado dos pacientes com OA de Joelho, desde a investigação diagnóstica até o momento da indicação da cirurgia de artroplastia, guiando os profissionais quanto à conduta; e pacientes adultos, cuidadores e familiares para que encontrem suporte no gerenciamento da doença.

População: Pacientes adultos que apresentem gonartrose de joelho, caracterizada por um ou mais dos seguintes sintomas: dor persistente, rigidez ou diminuição da função articular.

Intervenções: As intervenções revisadas e discutidas nesta diretriz incluem o diagnóstico, tratamento não-farmacológico, farmacológico, acompanhamento e o momento da indicação cirúrgica (artroplastia) com o uso da prótese de joelho. A abordagem não farmacológica inclui a realização de exercícios, perda de peso, alongamentos e fisioterapia. A abordagem farmacológica inclui os medicamentos atualmente indicados para o tratamento da OA de joelho, inclusive as terapias intra-articulares.

Desfechos: Esta diretriz terapêutica considera alcançar melhora dos desfechos clínicos: dor, função articular e qualidade de vida.

As Diretrizes referem-se ao tratamento não cirúrgico de pacientes com OA que apresentem uma dos seguintes códigos do Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID):

M17	Gonartrose (artrose do joelho)
M17.0	Gonartrose primária bilateral

M17.1	Outras gonartroses primárias
M17.2	Gonartrose pós-traumática bilateral
M17.3	Outras gonartroses pós-traumática
M17.4	Outras gonartroses secundárias bilaterais
M17.5	Outras gonartroses secundárias
M17.9	Gonartrose não especificada

As perguntas em saúde, ou questões-chaves, determinadas pelo grupo elaborador visaram a abranger os aspectos relevantes em cinco itens (PIPDS):

- 1- População acometida por OA de joelho ;
- 2- Intervenções (diagnósticos; tratamentos);
- 3- Profissionais para os quais as Diretrizes estão direcionadas;
- 4- Desfechos esperados (controle da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida);
- 5- Sistema de Saúde no qual as Diretrizes serão implementadas: SUS.

TÓPICO	PERGUNTA
DIAGNÓSTICO	1) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a radiografia com ou sem carga é necessária para o diagnóstico de OA desta articulação? 2) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação? 3) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho são necessários exames laboratoriais para o diagnóstico de OA desta articulação?
TRATAMENTO	4) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quais os tratamentos não farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, diminuição da rigidez articular e melhora da qualidade de vida do paciente? 5) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quais os tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, diminuição a rigidez articular, e melhora da qualidade de vida do paciente?

TÓPICO	PERGUNTA
INDICAÇÃO CIRÚRGICA	6) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quando a artroplastia parcial ou total é indicada para redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida do paciente?
ACOMPANHAMENTO	7) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho quais estratégias podem ser adotadas no acompanhamento durante o tratamento conservador? 8) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento conservador?

6. MÉTODO

A maioria dos tópicos clínicos importantes já foi abordada em diretrizes produzidas em algum lugar no mundo. Uma vez que os métodos-chave para o desenvolvimento de diretrizes convergiram durante anos e a maioria das organizações tem recursos limitados, há um crescente interesse em adaptar as diretrizes existentes. Vários autores afirmam que a adaptação das diretrizes, mais do que o novo desenvolvimento, pode contribuir para reduzir a duplicação de esforços desnecessários^{19,20,21}.

A adaptação das recomendações das diretrizes deve levar em consideração a organização e o contexto cultural em que elas serão implementadas²¹. A qualidade da evidência sobre a qual as recomendações se baseiam pode variar, dependendo das questões clínicas abordadas e de quando e como é realizada a busca pelas melhores evidências.

Para estas Diretrizes, optamos por adaptar diretrizes para a nossa realidade e de forma transparente, diretrizes recentes, já desenvolvidas para OA, informadas por evidência de boa qualidade, utilizando para isso a metodologia ADAPTE. Esta metodologia consiste em um conjunto de procedimentos padronizados, que serão descritos, com base nas diretrizes metodológicas do MS⁵.

A adaptação trans-contextual da diretriz fornecerá uma excelente oportunidade para melhorar a nossa compreensão de como variáveis de contexto, como a cultura, a organização dos cuidados e os valores sociais, influenciam a tradução de evidências em recomendações para a prática clínica²².

Foram conduzidas as seguintes fases para o desenvolvimento destas Diretrizes:

6.1. Fase de configuração:

Foi constituído o grupo elaborador responsável por realizar a pesquisa em repositórios de diretrizes, discutir considerações a respeito das recomendações a serem adaptadas à realidade brasileira no tratamento da OA, além de redigir o documento. Para isso foi publicado edital e contratados profissionais especialistas em: ortopedia e traumatologia, com ênfase na articulação do joelho; atividades de pesquisa; avaliação de tecnologias em saúde; biblioteconomia e tecnologia da informação. Dois consultores também foram contratados sob o mesmo processo.

A composição do grupo elaborador, assim como, a declaração dos conflitos de interesses encontra-se em Apêndice A.

6.2. Fase de adaptação:

Nesta fase, através de reuniões entre os componentes do grupo elaborador, foram identificados o escopo das Diretrizes e as questões específicas de saúde a serem respondidas pela diretriz.

Após a recuperação das diretrizes-fonte realizada através de busca sistemática em repositórios específicos, a consistência e rigor metodológico das mesmas foram avaliados através da ferramenta *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation AGREE II*²³, apresentando resultados da avaliação da qualidade em 91% e 83% para cada diretriz.

Todas as recomendações das diretrizes-fonte selecionadas foram classificadas de acordo com a força de recomendação e nível de evidência estabelecidos pela metodologia usada em cada uma delas, como demonstram os quadros a seguir.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO - USPSTF
VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis

GRADUAÇÃO	DEFINIÇÃO	SUGESTÕES PARA A PRÁTICA
A	O USPSTF recomenda a ação ou tratamento. Há forte certeza que o benefício é substancial.	Oferecer ou prover a ação ou tratamento

GRADUAÇÃO	DEFINIÇÃO	SUGESTÕES PARA A PRÁTICA
B	O USPSTF recomenda a ação ou tratamento. Há forte certeza que o benefício é moderado ou moderada certeza que o benefício é moderado a substancial .	Oferecer ou prover a ação ou tratamento
C	O USPSTF recomenda oferecer ou prover seletivamente a ação ou tratamento para alguns pacientes após julgamento profissional de acordo com as preferências do paciente. Há pelo menos uma moderada certeza de que o benefício é pequeno.	Oferecer ou prover a ação ou tratamento para pacientes selecionados dependendo de circunstâncias individuais.
D	O USPSTF não recomenda a ação ou tratamento. Há moderada ou forte certeza que a ação ou tratamento não tem benefícios ou que os danos superam os benefícios.	Desencoraja o uso da ação ou tratamento.
I	O USPSTF conclui que a evidência atual é insuficiente para avaliar o balanço entre os benefícios e danos da ação ou tratamento. A evidência é ausente, de baixa qualidade ou conflitante e o balanço entre benefícios e danos não pode ser determinado.	Se a ação ou tratamento for oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o balanço entre benefícios e danos.
OE	Variação da classificação do USPSTF prevê a opinião de especialista quando a evidência é insuficiente, porém, a magnitude do possível benefício é de importância clínica suficiente para fazer uma recomendação, mesmo que seja com base em fraca evidência.	Se a ação ou tratamento for oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o balanço entre benefícios e danos.

LEGENDA: **A:** Forte certeza de benefício; **B:** Moderada certeza de benefício ou forte certeza de moderado benefício; **C:** Moderada certeza de pequeno benefício; **D:** Moderada ou forte certeza de que não há benefícios ou que os danos superam os benefícios; **I:** A evidência atual é insuficiente para avaliar o balanço entre benefícios e danos; **OE:** Opinião de Especialistas. A evidência é fraca ou insuficiente, porém, o possível benefício é de grande importância clínica

QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS - SISTEMA GRADE

NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults /

Clinicalguideline CG177

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	DESCRIÇÃO
Alta	É improvável que trabalhos adicionais, irão modificar a confiança na estimativa de efeito.
Moderada	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixa	Trabalhos futuros provavelmente terão impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito Baixa	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

A decisão tomada pelos especialistas do grupo elaborador sobre a força de cada

recomendação adaptada nestas Diretrizes considerou os quatro fatores determinantes do sistema GRADE, conforme descrito abaixo^{5,6,7}:

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO - SISTEMA GRADE

DECISÃO SOBRE A FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	
Fatores	Decisão
Há incerteza sobre o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis? (desconsiderando os custos)	SIM () NÃO ()
A qualidade das evidências é Baixa ou Muito Baixa?	SIM () NÃO ()
Há uma provável variabilidade na adesão dos pacientes à recomendação?	SIM () NÃO ()
Há incerteza sobre os benefícios compensarem os custos de implementação?	SIM () NÃO ()
Força da recomendação*	Forte () Fraca ()

Quanto maior a frequência da resposta “SIM”, mais fraca a recomendação. Adaptação do modelo de tabela sobre força da recomendação do sistema GRADE

Os componentes do grupo elaborador debateram sobre cada recomendação para a tomada de decisão quanto à aplicabilidade e adaptação no contexto do SUS.

Ainda na fase de adaptação, foi elaborada a versão preliminar destas Diretrizes. Todas as etapas desta fase estão descritas detalhadamente no Apêndice B.

6.3. Fase de finalização:

A versão preliminar das Diretrizes para OA de joelho foi submetida à avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC, assim como ao próprio Plenário da Comissão, como previsto pela Lei nº 12.401/2011 e Portaria nº 2.009/2012. Após recomendação favorável do Plenário da CONITEC, o documento seguirá para consulta pública e avaliação por pacientes, profissionais, administradores e gestores.

A avaliação e incorporação de sugestões relevantes oriundas da consulta pública foram acrescentadas às Diretrizes em sua versão final para aprovação da CONITEC e do Ministério da Saúde.

Para maiores informações sobre o conjunto de evidências científicas sugere-se a leitura das Diretrizes originais: *NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care*

and management in adults / Clinical guideline CG177; publicada em 2008 e revisada em 2014 e VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA), publicada em 2014. Disponíveis em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> e <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>

Atualização: O grupo desenvolvedor acompanhará se as evidências têm progredido significativamente de modo a alterar as recomendações desta diretriz e garantir uma atualização em 2018.

7. DAS EVIDÊNCIAS PARA RECOMENDAÇÕES

7.1. DIAGNÓSTICO

Na OA de joelho, a dor é considerada de maior intensidade após a execução de atividades e geralmente ocorre rigidez matinal, que dura normalmente menos de 30 minutos. De acordo com a diretriz fonte⁷, a OA pode ser diagnosticada através de uma anamnese detalhada e exame físico completo, sobre os quais é possível realizar uma avaliação do estado geral de saúde do paciente e identificar doenças mediante a presença de sinais e sintomas. Dor, deformidade, movimentos dolorosos restritos e derrames ocasionais são os achados mais comuns do exame físico.

Diante dessas informações, recomenda-se a realização do exame clínico como ferramenta primordial para avaliação e diagnóstico da OA de joelho.

Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a radiografia com ou sem carga é necessária para o diagnóstico de OA desta articulação?

A perda de cartilagem na OA é geralmente avaliada como uma distância interóssea radiográfica, caracterizada principalmente por estreitamento do espaço articular. A precisão e a reprodutibilidade na medição desta distância são melhoradas pela aplicação de protocolos de aquisição de radiografias padronizados. Cada protocolo tenta resolver dificuldades inerentes à obtenção de posicionamento reprodutível e projeção

da articulação no exame radiográfico.

Uma revisão sistemática de 18 estudos²⁴ com pacientes com OA de joelho foi utilizada na diretriz do NICE, porém, apenas 02 destes estudos^{25,26} avaliaram a especificidade e sensibilidade da radiografia em relação aos sintomas clínicos apresentados pelos pacientes. No primeiro²⁵, os critérios radiográficos utilizados foram: classificação segundo Kellgren & Lawrence (KL) ≥ 2 para compartimento tibiofemoral ou ≥ 2 para osteófito; ou ≥ 2 para diminuição de espaço intra-articular e ≥ 1 para osteófito patelofemoral e resposta positiva quanto ao paciente apresentar dor no joelho na maioria dos dias. Neste estudo, para a avaliação clínica juntamente com a radiológica a sensibilidade variou de 46% a 84% enquanto a especificidade variou de 72,8% a 94%. No segundo estudo²⁶ os critérios radiográficos utilizados foram: classificação segundo KL ≥ 2 , osteófito valor ≥ 2 ; ou diminuição de espaço intra-articular com valor ≥ 2 e esclerose, cisto ou valor ≥ 1 para osteófito. Neste estudo, a sensibilidade da radiografia apenas comparada com a avaliação dos sintomas clínicos juntamente com a radiografia variou de 59.1% a 77.4% enquanto a especificidade variou de 37,1% a 76,6%.

A diretriz do NICE também utilizou revisão sistemática²⁷ de 39 estudos que avaliaram associações entre achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos dos pacientes com OA de joelho ou quadril. Entre estes estudos, 07 foram considerados de alta qualidade por atender critérios como descrição e tamanho da população (>100); desenho do estudo; tempo de seguimento (> 6 meses); perda de seguimento ($< 20\%$); método estatístico apropriado; protocolo para as radiografias (PA semiflexionado, metatarsofalangeal); classificação radiográfica segundo Kellgren & Lawrence (KL); além de sinais/sintomas clínicos mensurados por escores validados: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), Escala Visual Analógica para dor (EVA), Índice Lesquene e Short-Form SF-36). Destes estudos, 05 avaliaram a OA da articulação do joelho, consolidando uma população de 2.502 pacientes.^{28, 29,30,31 32}

Nesta revisão sistemática²⁷, a associação entre os achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos de OA foi definida como presente, quando esta foi estatisticamente significativa para todas as medidas de desfechos clínicos avaliados nos estudos; ausente, quando não houve associação estatisticamente significativa; e inconsistente, quando a comparação entre os achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos de OA apresentou associação

estatisticamente significativa para alguns desfechos porém, não para outros.

Nos estudos que avaliaram a OA do joelho^{28,29,30,31,32}, a associação estava presente entre as alterações radiológicas, segundo a classificação KL e o resultado no domínio referente à função no escore WOMAC em 04 estudos (análise de variância – ANOVA, teste Kruskale-Wallis: $H = 13.61$ [$P < 0,005$] $n=159$; $F=6.1$ [$P=0,002$] $n=432$; $F=14,9$ [$P<0,0001$] $n= 777$; Função= 0-5 vs 35-68 OR=2,8[1,6-5,0] $n=745$).

No domínio WOMAC referente à dor, a associação do resultado com alterações radiológicas foi presente em 03 estudos (ANOVA: dor = 4,7 [$P = 0,01$] $n=432$; $F=13,8$ $P<0,0001$ $n=777$; Dor= 0-2 vs 11-20 OR=3,7[2,0-6,7] $n=745$), assim como, o resultado do desfecho dor no escore SF-36 (ANOVA, Kruskale-Wallis [$P < 0,0001$] $n=105$) em um dos estudos. Porém, houve associação inconsistente entre alterações radiológicas (KL) e o resultado da avaliação da dor na EVA ($n= 389$).

No domínio WOMAC referente à rigidez, a associação das alterações radiológicas foi avaliada em 03 dos estudos desta revisão²⁷. No primeiro estudo o resultado foi rigidez:4,5 [$P= 0,012$] $n=432$, enquanto no segundo, rigidez 0-1 vs 4-10 OR=2,0 (IC 95% 2.0-4,6) $n=745$. Foi ausente a associação entre alterações radiológicas (KL) e a avaliação dos domínios referentes à dor e rigidez no escore WOMAC, em um dos estudos ($n=159$). O exame físico e o radiológico são avaliações fundamentais nos pacientes com OA de joelho. O estudo radiológico permite graduar a severidade do comprometimento articular, assim como mensurar a instabilidade ligamentar ou a perda óssea, e ainda indicar o tipo de cirurgia e o implante necessário³².

- 1) Recomendamos diagnosticar OA de joelho clinicamente, através de anamnese e exame físico se o paciente tem dor relacionada à atividade habitual e/ ou rigidez no joelho.**
- 2) Recomendamos o uso da radiografia em AP e perfil em apoio bipodal para colaborar no diagnóstico de OA do joelho.**

Em pacientes com OA alguns sinais e sintomas são chamados “sinais de alerta”, entre os quais podem ser citados: trauma local; dor progressiva e bem localizada, que não sofre variação com a realização de atividade; dor que piora durante repouso; rigidez articular prolongada, com duração maior que 02 horas; febre recorrente; rubor, edema e calor local; presença de doença ou infecção intestinal; diarreias; psoríase; poliartralgia;

presença de infecção genito-urinária; erupções cutâneas; fraqueza; parestesias; perda de reflexos ou pulsos locais; aumento de volume ou presença de “massa” articular; imunossupressão; tosse crônica ou comunicante de pessoa com tuberculose; diagnóstico de HIV, câncer, doença renal, prostática ou de tireóide.⁶

A presença de tais sinais e sintomas podem indicar outras patologias como: infecção, câncer, fratura, doença inflamatória articular (gota e artrite reumatóide), tuberculose óssea, além de complicações vasculares ou neurológicas peri-articulares.

Assim, em pacientes com OA de joelho, os exames laboratoriais podem ser solicitados para diagnóstico diferencial ou adicional de outras patologias quando o paciente apresenta rápida piora da dor e rigidez articular, sintomas clínicos da OA, juntamente com os “sinais de alerta”.

3) Sugerimos a realização de diagnóstico diferencial da OA de joelho nas doenças reumáticas, lesões tumorais e eventualmente em um trauma do joelho.

Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação?

Um estudo de coorte³³ buscou avaliar prospectivamente a associação entre características clínicas e anormalidades estruturais encontradas em exames de ressonância magnética (RM) em pacientes com OA de joelho. As imagens de RM do joelho foram obtidas a partir de 205 pacientes (42 homens e 163 mulheres) nos quais a OA sintomática foi diagnosticada. As imagens de RM foram analisadas para várias anormalidades de OA. Todos os pacientes foram entrevistados a respeito da dor e rigidez do joelho e *Odds ratio* (OR) com 99% intervalo de confiança (IC) foi utilizado para determinar a associação entre os achados de imagem e as características clínicas da OA. Um grande derrame articular foi associado com dor (OR: 9.99; IC 99%: 1.28 a 149) e rigidez (OR: 4.67; IC 99%: 1.26 a 26.1). A presença de osteófitos no compartimento patelo-femoral (OR: 2.25; IC 99%: 1.06 a 4.77) também foi associada com a dor. Todos os outros achados de imagem, incluindo anormalidades cartilaginosas focais ou difusas, cistos subcondrais, edema de medula óssea, subluxação do menisco, ou cistos de Baker, não foram associados com sintomas.

Os resultados deste estudo indicam que apenas as duas associações (derrame articular e presença de osteófitos) existem entre os sintomas clínicos e os achados estruturais encontrados em imagens de RM em pacientes com OA do joelho.

As diretrizes fontes não recomendam o uso de Ressonância Magnética, pois as evidências não mostram resultados consistentes em pacientes portadores de OA que foram submetidos a esse tipo de exame como parte de sua avaliação diagnóstica. Os estudos que fundamentam essa análise possuem alto risco de viés e baixa qualidade para recomendação de qualquer modalidade de imagem na detecção de anormalidades. Embora alguns destes estudos demonstrem uma utilidade da RM na identificação da degeneração da cartilagem articular, há importante heterogeneidade dos resultados. Diante dessa análise, da baixa qualidade da evidência e do custo do procedimento, a RM não é recomendada como ferramenta para avaliação ou confirmação diagnóstica da OA.

4) Não recomendamos o uso de Ressonância Magnética como ferramenta de diagnóstico, confirmação de diagnóstico ou gerenciamento do tratamento da OA de joelho, até o presente momento.

Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho são necessários exames laboratoriais para o diagnóstico de OA desta articulação?

Segundo dados da diretriz fonte⁷, estudos existentes revelam que a avaliação laboratorial de sangue, urina ou líquido sinovial podem trazer benefícios para um diagnóstico alternativo, confirmação ou não de doenças inflamatórias coexistentes ou outras condições com sinais e sintomas sugestivos. Porém, existem poucas evidências que relacionem benefícios para avaliação e confirmação de diagnóstico de OA. Logo, esses tipos de exames não são recomendados para essa função.

5) Não recomendamos o uso rotineiro de exames laboratoriais ou análise do líquido sinovial para diagnosticar a OA de joelho.

7.2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento não farmacológico da OA de Joelho está subdividido em: Abordagem Holística e Abordagem Fisioterápica.

*Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quais os **tratamentos não***

farmacológicos são eficazes para controlar a dor, diminuir a rigidez articular e melhorar a qualidade de vida do paciente?

7.3. ABORDAGEM HOLÍSTICA

Os pacientes com OA podem experimentar uma série de desafios para as suas vidas, como consequência dos sintomas da doença. Alguns destes desafios têm um efeito sobre a capacidade do indivíduo em contribuir para a sociedade ou desfrutar de uma qualidade de vida razoável.

Uma abordagem holística considera as necessidades globais de um indivíduo, levando em conta fatores sociais e psicológicos que têm um efeito sobre sua qualidade de vida e a capacidade de realizar atividades da vida diária (AVD), relacionadas com o emprego, compromissos familiares e hobbies³⁴.

A orientação sobre tratamentos específicos para OA de joelho é necessária, mas não suficiente para a prestação de cuidados de saúde de alta qualidade. Outras informações também são importantes, isso inclui avaliação física, psicológica e social do paciente, e o efeito que a dor ou disfunção articular tem em sua vida⁶.

Foram incluídos pelo NICE, um estudo de coorte³⁵ com 90 pacientes (53 mulheres e 37 homens), com idade entre 39-88 anos comparando as experiências de saúde de pacientes adultos, com OA moderada com as experiências de pacientes que não apresentavam condições crônicas de saúde e dezessete estudos observacionais (não coortes), avaliando os sintomas que geram maior impacto na qualidade de vida dos pacientes, a saber: dor, rigidez, fadiga, deficiência, depressão, ansiedade e distúrbios do sono.

Nesta coorte foram formados dezesseis grupos focais (10 OA e 6 controle). Todos os participantes responderam perguntas sobre mudanças na saúde, o impacto dessas alterações e estratégias de auto-gestão. Foram aplicados os questionários SF-36 e WOMAC. As diferenças na profundidade, amplitude e significado de sintomas como dor, rigidez e fadiga foram relatadas com pouca sobreposição entre os grupos OA e controle. A OA foi muitas vezes vista como parte de um processo normal de envelhecimento.

Com base nesses estudos, as atividades mais frequentemente afetadas pela OA foram: atividades de lazer, atividades sociais, relacionamentos íntimos, mobilidade, emprego e

trabalho doméstico pesado. Cuidados de higiene pessoal raramente foram mencionados. A OA também impactou na situação de emprego. A perda dessas atividades foi descrita como extremamente perturbadora pelos pacientes.

Saúde e emprego estão intimamente ligados e, inversamente, o desemprego poder ser associado a problemas de saúde e depressão. Os pacientes com OA podem ter que fazer escolhas difíceis no que diz respeito à continuação no trabalho, retorno ao trabalho após períodos de afastamento, mudanças na natureza do trabalho, ou tomar a decisão de parar de trabalhar⁶. Profissionais de saúde muitas vezes oferecem orientações aos pacientes, discutindo opções de trabalho, tanto a curto como em longo prazo. Orientações sobre ajustes no local de trabalho podem ser feitas por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais ou serviço de saúde ocupacional, se disponíveis.

Estudos observacionais^{35,36} mostraram que muitos pacientes viram os seus sintomas da OA como uma parte inevitável do envelhecimento, e que a sua idade mais avançada tinham rendido essas deficiências 'invisíveis', que devem ser esperadas e aceitas na velhice.

Três estudos observacionais^{35,37,38} constataram que, em pacientes com OA, o humor é afetado, ocorrendo também frustração e irritabilidade. Nesse sentido, redes sociais informais (família, amigos e vizinhos) foram fundamentais para o enfrentamento desses pacientes.

Nesses estudos, o relacionamento conjugal também foi apontado como importante na decisão de não realizar a cirurgia de artroplastia antes da tentativa de outras opções de tratamento, oferecendo apoio emocional e ajudando a manter os pacientes socialmente envolvidos apesar de suas limitações físicas, reforçando a ideia de que a cirurgia pode ser evitável. As decisões foram tomadas sobre a capacidade do casal, ao invés da capacidade do indivíduo, para lidar com a condição e, desse modo, torna-se importante que os profissionais de saúde considerem o casal como paciente, ao considerar opções de gerenciamento de doença.

Quando se institui um tratamento devem-se possuir instrumentos capazes de monitorá-lo. No caso da OA de joelho, a função se mostra fortemente alterada impactando a autonomia dos pacientes. Dessa forma, questionários que inquiram aspectos de dor, disfunção de marcha e atividades da vida diária (AVD) são preciosos para a avaliação da

progressão da doença e resultados do tratamento^{39, 40}.

No Brasil já existem alguns instrumentos validados, disponíveis e adaptados transculturalmente como os genéricos SF-36 e sua derivação compactada em 06 dimensões SF-6D, para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde e o instrumento WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*), aplicado especificamente para avaliação funcional em OA de joelho e quadril ⁴¹.

Outro instrumento validado especificamente para avaliar a articulação do joelho é o *Knee Society Score – KSS*, o qual contempla informações em relação à intensidade da dor, amplitude de movimento, estabilidade no plano ântero-posterior e médio-lateral, deformidades em flexão, contraturas e mau alinhamento. Essa escala possibilita o melhor aproveitamento das questões abordadas tanto para análise da cirurgia de artroplastia total de joelho, quanto para acompanhamento e tratamento no pós-operatório ⁴².

É fundamental⁴¹ a homogeneidade e adequação do uso desses instrumentos, para que a comunidade ortopédica possa utilizar as variáveis com objetivo de demonstrar benefícios de novas técnicas ou comparar tipos de tratamentos. Sendo assim, dentre os instrumentos genéricos, recomendamos o uso do SF-6D⁴³ e como instrumentos específicos recomendamos o WOMAC⁴⁴ e o KSS⁴².

6) Recomendamos que o profissionais de saúde (ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) avaliem o impacto da doença na vida cotidiana dos pacientes em função da qualidade de vida, ocupação, humor, relacionamentos e atividades de lazer; a decisão de prescrever qualquer intervenção deve ser baseada em achados considerando a relação, risco versus benefício, intensidade da dor, status funcional, a preferência do paciente e utilização de recursos. Os scores SF 6D, WOMAC e KSS são sugeridos para essa avaliação.

Segundo NICE⁶, quanto às comorbidades, pelo fato de a OA ser uma condição mais comum em grupos etários mais velhos, é mais provável que outras doenças venham a coexistir. Isto levanta algumas questões:

- Outras doenças podem influenciar na escolha dos tratamentos;
- A presença de comorbidades graves pode influenciar a decisão de realizar a cirurgia de artroplastia;

- O prognóstico da OA de joelho é pior na presença de duas ou mais comorbidades;
- A qualidade do sono pode ser adversamente afetada pela OA de joelho e outras condições coexistentes;
- A capacidade de um paciente aderir ao exercício se tem, por exemplo, angina, Doença Pulmonar obstrutiva Crônica (DPOC), acidente vascular cerebral (AVC) ou obesidade anterior será menor.

7) Recomendamos considerar as comorbidades que coexistam com a OA na elaboração do plano de cuidados.

A associação entre a obesidade e o excesso de carga mecânica na articulação parece ser um dos principais fatores que conduzem ao desenvolvimento e progressão da OA, especialmente no joelho, e fornece a justificativa para redução de peso. A perda de peso é geralmente atingida com dietas ou exercícios ⁶.

Embora o mecanismo do porque a obesidade causa OA seja mal compreendido, pacientes com sobrepeso e, especialmente os obesos, tem um alto risco de desenvolver OA no joelho e também nos quadris e mãos. Mudanças no estilo de vida estão ganhando crescente reconhecimento na gestão da OA, intensificando orientações sobre a importância da realização de atividade física e da redução de peso⁴⁵.

Ao avaliar um paciente que apresente sobrepeso ou obesidade, é fundamental avaliar as causas que levaram ao excesso de peso, bem como investigar possíveis morbidades associadas. Apesar de não haver controvérsia sobre o fato de que balanço energético negativo causado por redução na ingestão calórica resulte em diminuição da massa corporal, há muita divergência sobre a melhor maneira de reduzir essa ingestão. Segundo a Associação Americana de Endocrinologia, qualquer dieta prescrita para reduzir peso tem de considerar, além da quantidade de calorias, as preferências alimentares do paciente, o aspecto financeiro, o estilo de vida e o requerimento energético para a manutenção da saúde. Deve-se tomar cuidado especial com a ingestão de micronutrientes e a dieta deve condizer com as ingestões dietéticas diárias recomendadas⁴⁶.

Uma meta-análise⁴⁷ incluindo 05 ensaios clínicos randomizados (n = 454 participantes), foi realizada em pacientes com OA de joelho obesos e com sobrepeso, IMC

> 28 Kg/m² com o objetivo de avaliar mudanças na dor e na função, quando esses pacientes alcançavam perda de peso.

O principal achado desta meta-análise foi a associação entre a melhora da incapacidade física e a redução de peso, o que mostrou que a redução da deficiência poderia ser prevista a partir da perda de peso. Os estudos se baseiam na intervenção intensiva de perda de peso, desde dieta de baixa caloria e terapia cognitivo-comportamental durante 08 semanas⁴⁷, até intervenções durante 18 meses⁴⁸, examinando os efeitos da dieta e dos exercícios físicos combinados e isoladamente para redução de peso, diminuição da dor e melhora da função, através do Womac⁴⁴. Apesar de termos encontrado um largo espectro de heterogeneidade nas intervenções, a redução da dor e da incapacidade autorreferida terem sido fracas, os resultados foram estatisticamente significativos.

Em relação ao desfecho dor, os estudos produziram um resultado ponderado ESde 0,2 (95% IC 0 – 0,39; p = 0,05) a favor da perda de peso. O resultado baseia-se em 417 pacientes randomizados na sequência de uma significativa perda de peso de 6,1 kg (95% IC 4,7 – 7,6 kg; P < 0,001). A média ponderada baseia-se numa meta-análise de efeito fixo, e foi assumida uma heterogeneidade razoável entre os estudos ($I^2 = 47,2\%$).

Quanto à incapacidade autorrelatada, os dados dos ensaios^{48,49} mostram a deficiência como um desfecho explícito produzindo um resultado de 0,23 (95% IC 0,04 – 0,42; p = 0,02) a favor da perda de peso. Foi assumida uma heterogeneidade razoável entre os estudos ($I^2 = 39,7\%$).

Não há nenhuma evidência clara até agora de que a perda de peso, sozinha ou em combinação com o exercício, possa retardar a progressão da doença. Embora apenas um dos estudos revisados tenha abordado especificamente esta questão⁴⁸, a população era pequena (n = 84), a duração relativamente curta e, portanto, fraco poder estatístico para este resultado. Também não existe um limite mínimo definido de perda de peso no qual o efeito benéfico na função é reduzido, apesar de todos os estudos serem restritos àqueles com sobrepeso.

O ensaio clínico⁴⁸ que avaliou a combinação de emagrecimento e exercícios físicos moderados demonstrou oferecer melhorias adicionais em medidas de função autorrelatada e dor e em medidas de desempenho da mobilidade em adultos com

sobrepeso e obesos com OA de joelho em comparação com quaisquer destas intervenções separadamente.

A meta-análise conclui que, os profissionais de saúde que tratam pacientes com OA de joelho devem ter em mente, uma redução de peso sempre que um paciente estiver com sobrepeso. Os pacientes devem ser encorajados a redução de seu peso corporal, em pelo menos 5%, num período de 20 semanas, para experimentar o alívio dos sintomas⁴⁷.

Exercícios em geral têm sido uma recomendação de longa data dentro de numerosas publicações acadêmicas, como um dos elementos fundamentais em um plano de gerenciamento abrangente para pacientes com OA de joelho.

Embora seja verdade que alguns tipos de exercícios de alto impacto ou atividade física de alta intensidade devam ser evitados, a literatura tem mostrado que o tipo correto, a frequência e a duração dos exercícios adequados podem ser benéficas para redução da dor, melhora da função e flexibilidade em pacientes com OA de joelho ou quadril. Assim, a educação e intervenção qualificada são fatores fundamentais para a gestão eficaz da OA de joelho⁶.

Diante da evidência disponível fica claro que, os benefícios da perda de peso em pessoas com OA que estão obesas e com sobrepeso são percebidos como maiores que os riscos. Desse modo, o grupo elaborador defende a realização de atividades físicas e a perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade com OA do joelho associado a limitações funcionais.

8) Os profissionais de saúde devem oferecer informações para os pacientes com OA de joelho, focadas em: atividade e exercício físico; intervenções para alcançar a perda de peso caso o paciente esteja com sobrepeso ou for obeso.

Um programa de tratamento típico deve consistir de educação do paciente sobre sua condição, atividade e mudança do estilo de vida, incluindo um programa de exercícios terapêuticos, bem como um programa de redução de peso (conforme o caso), o uso criterioso da terapia farmacológica e de dispositivos de caminhada apropriado ou dispositivos de apoio, quando necessários. Este plano deve basear-se num processo de tomada de decisão compartilhada, centrada no paciente⁷.

9) Recomendamos que o médico ortopedista priorize as principais alternativas não- cirúrgicas previamente à cirurgia em pacientes com OA de joelho.

O estabelecimento de uma comunicação efetiva, com avaliação precisa, orientações quanto ao tratamento e prognóstico permitem ao paciente compreender completamente o contexto da OA em sua vida. A partilha de informações com o paciente quanto aos benefícios e riscos pode permitir uma decisão informada a ser feita. A relação terapêutica baseada na tomada de decisão compartilhada endossa a capacidade individual de autogerir as suas condições e reduzir a dependência de terapias farmacológicas proporcionando uma maior sensação de poder para o indivíduo⁶.

O conhecimento de que a OA é um processo dinâmico e que não inclui a possibilidade de reparação, se os fatores adversos não forem minimizados, além das muitas diferentes intervenções, deve permitir que os profissionais de saúde ofereçam orientações e apoio, o que é positivo e construtivo. O poder do efeito terapêutico da relação profissional de saúde – paciente, não deve ser esquecido, especialmente no compartilhamento de informações⁶.

A decisão para qualquer intervenção farmacológica e não farmacológica deve ser baseada na consideração do histórico do paciente, as conclusões da avaliação, uma análise risco-benefício, a preferência do paciente e utilização de recursos⁷.

Um estudo de implementação⁵⁰, comparou os efeitos de um programa de autogestão de OA de joelho durante 6 semanas (n = 204 pacientes) e um programa de autogestão de OA de quadril durante 9 semanas (n = 169 pacientes) com os valores de pré-tratamento em pacientes de comunidades urbanas e semi-rurais. Os desfechos foram dor e mobilidade. O programa do joelho teve como medidas adicionais de resultado, o conhecimento sobre a OA e auto-eficácia. Os efeitos positivos foram encontrados com conhecimento sobre a OA, dor e auto-eficácia no programa do joelho (n = 157). Nenhum efeito foi encontrado para a mobilidade. Os resultados dos ensaios clínicos randomizados anteriores e do estudo de implementação foram comparáveis e indicaram a validade ecológica dos dois programas.

Uma meta-análise⁵¹ incluiu 14 ensaios clínicos randomizados sobre programas de auto-

gestão de OA em comparação com cuidados usuais ou programas de controle (não relacionados com auto-gestão de OA). O seguimento foi entre 4-6 meses para todos os estudos. A qualidade dos estudos foi avaliada, mas os resultados não foram mencionados. A meta-análise reuniu todos os dados para os resultados de dor e função. Para dor o tamanho do efeito: -0,06, (95% IC -0,10 a 0,02, $p < 0,05$) a favor da intervenção, o que equivale a melhora < 2 mm na Escala Análoga Visual (EVA).

A segunda meta-análise⁵², incluiu 10 ensaios clínicos controlados de intervenções educativas; comparando a educação do paciente com OA (informações sobre OA e gestão de sintomas) em relação ao controle (tipos de controles não mencionado). O seguimento foi entre 1 - 42 meses para todos os estudos. A meta-análise reuniu todos os dados para os resultados de dor e incapacidade funcional. A qualidade dos estudos incluídos não foi avaliada. Estudos diferiram em relação ao tamanho da amostra e duração. Em relação à dor ES: 0,16 (95% IC -0,69 a 1,02).

A evidência incluída foi de qualidade moderada e mostrou que orientações podem reduzir o conflito decisional mais do que apenas um folheto educativo; e evidência de baixa qualidade mostrou que a confiança do paciente na tomada de decisões, preparação para a tomada de decisão foram aumentados com o uso de um auxílio à decisão.

Os pacientes variam na forma como se ajustam à sua condição como resultado das informações e conselhos recebidos⁵³. As evidências têm demonstrado que os pacientes não conseguem reter todas as informações fornecidas durante uma consulta. As crenças de saúde, os comportamentos aprendidos, o contexto social e psicológico, a ameaça percebida da condição ou dos tratamentos prescritos, bem como o tempo necessário para se adaptar ao diagnóstico, têm um efeito sobre a capacidade do indivíduo de reter informações e fazer alterações em seus comportamentos de saúde em concordância com os tratamentos⁶.

Diante das evidências apresentadas, consideramos fundamental a melhoria das formas de comunicação com a aquisição de novas habilidades reduzindo o conflito decisional através da partilha de informações.

10) Recomendamos aos profissionais de saúde (ortopedistas, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeuta ocupacional) oferecer informações precisas para todos os

pacientes com OA de joelho a fim de melhorar a compreensão de sua condição, incluindo riscos e benefícios das opções de tratamento. Este deve ser planejado com o paciente (familiares ou cuidadores) aplicando os princípios da decisão compartilhada. A partilha de informações é uma parte permanente e integral no plano de cuidados.

7.4. ABORDAGEM FISIOTERÁPICA

Os possíveis benefícios quanto à redução da dor e melhora da função articular foio objetivo de uma meta-análise⁵⁴ de 23 ECR incluindo 1461 pacientes com OA de joelho ou quadril, a espera de artroplastia, dos quais 922 pacientes estavam à espera de artroplastia total de joelho (ATJ). Os pacientes ficaram em média 81 dias à espera da cirurgia. Os estudos que avaliaram pacientes com OA de joelho antes de serem submetidos à artroplastia apresentaram evidência de qualidade baixa a moderada. Nos ensaios, pacientes e terapeutas não foram cegados quanto às intervenções.

Foram selecionados quatro ensaios para uma meta-análise com 240 participantes, a qual forneceu evidência de qualidade moderada de que as intervenções com exercícios em comparação com o tratamento padrão foram eficazes para redução da dor na OA de joelho antes da cirurgia, *standard mean difference* [SMD: 0,43 (95%IC 0,13 a 0,73) I²: 19%].

Pacientes com sobrepeso e, especialmente, os obesos, tem um alto risco de desenvolver OA. Assim, mudanças no estilo de vida estão ganhando crescente reconhecimento na gestão da OA, intensificando orientações sobre a importância da realização de atividade física e da redução de peso^{34,35}.

A educação do paciente com OA tem como objetivo modificar sua atitude quanto à autogestão do tratamento e promover sua adesão às recomendações recebidas pelos profissionais de saúde, de forma a potencializar o cumprimento dos programas de tratamento estabelecidos. As orientações devem ser simples, relevantes, contínuas e individualizadas.

Em uma revisão sistemática⁵⁵ de 13 ECR com população total de 2697 pacientes com OA de joelho e quadril, foi constatado melhora, classificada como significativa, nos domínios de dor e função no WOMAC, no escore específico *McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire* (MACTAR), na EVA para dor, e nos escores genéricos SF- 36 e

Health Assessment Questionnaire (HAQ), como resultado das intervenções: educação do paciente; perda de peso e realização de exercícios físicos a partir de 4 semanas.

Os estudos incluídos nesta revisão⁵⁵ também revelaram uma redução nas visitas médicas e nos custos de saúde após 12 meses de implementação dos programas de educação. Os programas devem ser personalizados e ajustados às características dos pacientes.

A intervenção precoce com um programa de exercícios terapêuticos adaptados para recuperação da força muscular, flexibilidade, amplitude de movimento e condicionamento aeróbico está de acordo com as diretrizes internacionais para a redução da dor e melhora da função. Por esta razão, recomenda-se que os profissionais de saúde referenciem os pacientes com diagnóstico de OA de joelho para os serviços de fisioterapia⁷.

- 11) Os profissionais de saúde (ortopedista, fisioterapeuta) podem orientar, avaliar e/ou referenciar para avaliação os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade da realização de exercícios físicos.**
- 12) Pacientes com OA de joelho devem ser encaminhados à fisioterapia, tão logo se estabeleça o diagnóstico, como parte do manejo do tratamento conservador.**
- 13) Os profissionais de saúde (ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) devem promover mudanças comportamentais e compactuar estratégias contínuas e individualizadas de autogestão do tratamento junto aos pacientes com OA de joelho, especialmente a realização de exercícios físicos e a perda ou manutenção de peso corporal, certificando-se que as metas sejam devidamente atingidas.**

Duas revisões sistemáticas^{56, 57}, constataram resultados positivos em curto prazo na redução da dor com o uso de terapia manual combinada com exercícios em solo, sob supervisão, em pacientes com OA de joelho. A meta-análise de uma destas revisões⁵⁶, realizada com 12 ensaios clínicos randomizados (ECR) com 1.262 pacientes com OA de joelho, demonstrou, através do WOMAC, EVA, Lequesne, KOOS ou AIMS, o tamanho do efeito quanto à dor foi de 0,38 (95% IC 0,23 a 0,54) para treinamento de força, 0,34 (95%

IC 0,19 a 0,49) para exercícios em solo, e 0,69 (95% IC 0,42 a 0,96) para exercícios em solo acrescidos de terapia manual. Além disso, a meta-regressão indicou que exercícios em solo combinados com terapia manual reduziram significativamente apenas a dor

comparada ao exercício ($p = 0,03$). No que se refere à função, utilizando os mesmos escores e escalas, o tamanho do efeito foi de 0,41 (95% IC 0,17 a 0,66) para treinamento de força, 0,25 (95% IC 0,03 a 0,48) para exercícios em solo, e 0,43 (95% IC 0,05 a 0,81) para exercícios em solo acrescidos de terapia manual. Na metarregressão não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para função.

14) Para pacientes com OA de joelho, o fisioterapeuta deve considerar o uso de terapia manual para a redução da dor e a melhora da função e da qualidade de vida.

Exercícios terapêuticos em solo são movimentos corporais planejados e sistemáticos, posturas ou atividades físicas, com o objetivo de tratar ou prevenir deficiências, restaurar ou melhorar a funcionalidade, prevenir ou reduzir fatores de risco de saúde e otimizar a saúde geral⁵⁸.

Foi realizada uma revisão sistemática de 60 ECR⁵⁹, ($n=8.218$) 14 estudos abordaram a OA de joelho e quadril e 44 estudos a OA de joelho e apenas 02 estudos incluíram a OA de quadril. Essa revisão demonstrou resultados positivos em relação ao ganho de força e melhora da função articular com intervenções combinadas (alongamento, flexibilidade e exercícios aeróbicos) comparados a não realização de exercícios (SMD=0,63, 95% CI -1,16 a -0,10).

Vale destacar que muitos estudos avaliam o uso de terapia manual para OA de joelho associada com outras abordagens (como os exercícios), o que reflete a prática diária da Fisioterapia, na qual tal intervenção usualmente não é utilizada de forma isolada.

15) O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade de realização regular de exercícios terapêuticos em solo, sob supervisão, de alta ou baixa intensidades, de forma a aumentar ou manter a força muscular, capacidade aeróbica, amplitude de movimento e saúde geral.

A *Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists* (ATACP) define a fisioterapia aquática (hidroterapia) como um programa terapêutico delineado por um fisioterapeuta que utiliza as propriedades da água, elaborado especificamente para um indivíduo de forma a melhorar sua funcionalidade, em uma piscina adequadamente aquecida⁶⁰. De acordo com a própria associação, há um grande foco nos exercícios, utilizados com diversos propósitos, tais como o treinamento de equilíbrio, o

fortalecimento e estabilização, o condicionamento cardiovascular, a natação adaptada e aflexibilidade (exercícios de amplitude de movimento).

Uma revisão sistemática⁶¹ de 6 ECR e quase randomizados (n=800) que avaliaram a eficácia e segurança da fisioterapia aquática no tratamento da OA de quadril e joelho mostrou que há evidências de que tal intervenção reduz a dor (3% de redução absoluta e 6,6% de redução relativa) e melhora a funcionalidade (SMD=0,26; 95% IC: 0,11 a 0,42) e a qualidade de vida (SMD=0,32; 95% IC: 0,03 a 0,61), com ganhos mantidos em curto prazo, além de ser segura.

Outras revisões sistemáticas^{62,63} também trazem como resultados efeitos favoráveis da hidroterapia na redução da dor e melhora na função, além da redução da rigidez articular, do número de quedas e melhora da qualidade de vida. Em uma meta-análise⁶³ de 11 estudos em 1.092 pacientes com osteoartrite de quadril e joelho, foi encontrado um efeito significativo da fisioterapia aquática sobre a dor (SMD = 0,86; 95% IC 0,25 a 1,47), sobre a funcionalidade auto-referida (SMD = 0,30; 95% IC 0,18 a 0,43) e sobre a função física (SMD=0,22; 95% IC : 0,07 a 0,38). Além disso, um efeito significativo foi observado na rigidez (SMD= 0,20; 95% IC 0,03 a 0,36) e qualidade de vida (SMD= 0,24; 95% IC 0,04 a 0,45).

16) O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de joelho quanto à possibilidade de realização fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível a modalidade na rede local.

De acordo com o *Council of Colleges of Acupuncture and Oriental Medicine* (CCAOM), a acupuntura é a estimulação adequadamente combinada de pontos no corpo através da inserção de agulhas. Quando realizada juntamente com estimulação elétrica é denominada de eletroacupuntura.

Uma revisão sistemática⁶⁴ de modalidades terapêuticas complementares, avaliou 11 ECR e 04 revisões sistemáticas sobre os efeitos da acupuntura em pacientes com OA de joelho. Foram apresentados resultados positivos relacionados à redução da dor e melhora da função articular. Porém, este resultado foi melhor evidenciado quando os pacientes alocados no grupo controle não utilizaram outra terapêutica como exercícios físicos, por exemplo. Grupos controles nos quais se aplicou terapia placebo de

acupuntura também apresentaram resultados positivos quanto à redução da dor e melhora de função.

Em revisão sistemática⁶⁵ de 16 ECR (n=3498), onde 12 estudos avaliaram os efeitos da acupuntura em pacientes com OA de joelho e 01 analisou os efeitos em pacientes com OA de joelho e quadril, foram demonstrados resultados, embora reduzidos, quanto à redução da dor no prazo de 08 semanas (SMD -0,29; 95%IC -0,48 a 0,1) e no período de 26 semanas (SMD -0,10; 95% IC -0,21 a 0,01), melhora da função articular (SMD= -0,29; 95% IC: -0,49 a -0,08) e (SMD= -0,22; 95% IC: -0,22 a 0) nos períodos de 08 e 26 semanas, respectivamente.

Diante da heterogeneidade de diversos aspectos dos estudos (variação da técnica em termos de uso ou não de eletroestimulação; graduação da gonartrose; características sociodemográficas, comorbidades dos voluntários), a evidência disponível sobre acupuntura em pacientes com osteoartrite de joelho não é suficiente para embasar sua recomendação.

17) Em pacientes adultos com OA de joelho, existem evidências insuficientes para recomendar a acupuntura na redução da dor ou melhora da função.

A estimulação elétrica (EE) é uma modalidade de tratamento fisioterapêutico não invasivo que envolve vários estímulos usando eletrodos posicionados superficialmente sobre a pele⁶⁶. Atualmente, há diferentes formas EE, incluindo a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), a estimulação elétrica neuromuscular (EENM), a corrente interferencial (IFC), a estimulação elétrica pulsada (PES), a neuroestimulação interativa não-invasiva (NIN), dentre outras⁶⁶.

Em nossa pesquisa, de forma a respaldar a recomendação, elegemos quatro revisões sistemáticas que abordaram esta temática em pacientes com osteoartrite de joelho. Das modalidades de EE, a corrente interferencial^{66, 67}, o TENS^{67, 68, 69,70}, a EENM⁶⁹ e a PES⁶⁷, 2.013 pacientes foram as que obtiveram resultados satisfatórios na redução da dor, com efeitos mantidos em curto prazo. Um dos estudos confirmou ainda a segurança de tal modalidade⁶⁶.

Assim, apesar da heterogeneidade de diversos aspectos dos estudos (variação da dose,

modo e intensidade do US; inclusão de voluntários com diferentes graus de OA; variação nas características sociodemográficas e comorbidades dos voluntários), o uso de estimulação elétrica em pacientes com osteoartrite de joelho parece ser uma modalidade segura e proporciona resultados satisfatórios.

18) Os fisioterapeutas devem considerar o uso de estimulação elétrica, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor em pacientes com OA de joelho.

19) Dispositivos auxiliares (por exemplo, bengalas) devem ser considerados como apoio ao tratamento principal para pessoas com OA de joelho que tenham problemas específicos em atividades de vida diária. Se necessário, deve-se consultar um especialista nesta área (por exemplo, terapeuta ocupacional).

O ultrassom terapêutico (US) é uma das diversas modalidades fisioterapêuticas utilizadas para redução da dor e da incapacidade. Consiste no uso de um dispositivo que emite vibrações de alta frequência, pulsadas ou contínuas, de forma a produzir efeitos não térmicos e térmicos, respectivamente⁷¹.

Em consulta à Cochrane Library, foi encontrada uma revisão sistemática de cinco ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados controlados (n=341) que compararam o uso do ultrassom terapêutico, terapia *sham* ou nenhuma intervenção para a dor e funcionalidade em pacientes com osteoartrite de joelho⁷². O estudo mostrou que o uso de tal modalidade pode ser benéfica em termos de redução de dor (-1,2cm na EVA de 10cm; IC 95%: -1,9 a -0,6cm) e possivelmente no aumento na função (-1,3 unidades no questionário WOMAC de 0 a 10; IC 95%: -3,0 a 0,3). Em nossa pesquisa, de forma a respaldar a recomendação, elegemos ainda outras três revisões sistemáticas que abordaram esta temática em pacientes com osteoartrite de joelho. Em três das revisões^{73,74,75,76} a US exibiu resultados positivos em relação à redução da dor e aumento da função. Em um deles⁷³ o US pulsado mostrou melhores resultados do que o US contínuo. Um dos estudos confirma ainda a segurança de tal modalidade⁷⁴.

Assim, apesar da heterogeneidade de diversos aspectos dos estudos (variação da dose, modo e intensidade do US; graduação da gonartrose; características sociodemográficas e morbididades dos voluntários), o uso de US em pacientes com osteoartrite de joelho parece ser uma forma de tratamento segura e proporcionar resultados satisfatórios.

20) Os fisioterapeutas devem considerar o uso de ultrassom terapêutico, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor e melhora na funcionalidade em pacientes com osteoartrite de joelho.

7.5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico adequado se constitui em uma das bases fundamentais para o tratamento da OA, quando a terapia não farmacológica por si só não é suficiente. O uso da analgesia pode ser destinado a diferentes aspectos da dor de um paciente, incluindo a dor noturna ou a dor associada ao exercício. Devem-se considerar fatores individuais do paciente, além da presença de comorbidades associadas e da preferência do paciente na escolha do melhor medicamento.

Em pacientes adultos portadores de OA de joelho, quais tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida?

O paracetamol apresenta eficácia e segurança comprovadas na redução da dor leve associada à OA. Em uma revisão sistemática⁷⁷, a evidência foi demonstrada em 07 ECR compararam pacientes com OA em uso de 4 g de paracetamol por dia, por até 6 semanas, comparando com pacientes em uso de placebo. Nos ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, o paracetamol foi superior em cinco dos sete ECR e tinha um perfil de segurança semelhante. Comparado com o placebo, uma análise agrupada de cinco ensaios de dor global usando vários métodos demonstraram uma redução estatisticamente significativa na dor (SMD -0,13 IC 95% -0,22 a -0,04). O Número Necessário para tratar (NNT) para alcançar uma melhoria na dor variou de 4 a 16. Houve uma melhora de 5% em relação à linha de base e com redução absoluta de 4 pontos na EVA (0 a 100).

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são geralmente administrados por via oral, mas encontram-se também disponíveis em preparações tópicas para serem aplicados sobre a pele de uma articulação dolorosa, afetados pela OA, com o objetivo de aliviar a dor local. Os AINEs tópicos são amplamente utilizados em algumas partes do mundo

para condições dolorosas agudas e crônicas, mas ainda não têm sido universalmente aceitos.

Uma meta-análise⁷⁸ incluindo 13 ECR avaliou a eficácia de AINES tópicos no tratamento da OA em relação aos desfechos de dor, função e rigidez, comparando AINES tópicos com placebo e AINES tópicos com AINES orais. Concluiu-se que AINES tópicos foram superiores ao placebo, somente nas duas primeiras semanas de tratamento. O tamanho do efeito nas semanas 1 e 2 foram respectivamente 0,41(95% IC 0,16 a 0,66) e 0,40 (95% IC 0,15 a 0,65). Após 2 semanas não houve evidência de eficácia em relação ao placebo. Os dados desta meta-análise não suportam o uso de AINES tópicos por períodos prolongados no tratamento da OA.

Para AINE tópicos coletivamente, a redução na incidência de eventos gastrointestinais tem mostrado ser de 36 % em relação às formulações orais. No entanto, não há provas suficientes para comparar os AINE tópicos e orais em termos de eventos adversos gastrointestinais graves (perfurações, úlceras ou hemorragias)⁷.

Em uma revisão sistemática da literatura⁷⁹ com foco em pacientes idosos (≥ 60 anos de idade) com OA, os AINE tópicos pareciam ser quase tão eficazes quanto os orais, pareciam estar associados com um menor risco de sintomas gastrointestinais graves, no entanto, os eventos adversos gastrointestinais graves não foram adequadamente documentados na revisão.

Dentre os eventos adversos gastrointestinais, o sangramento foi o evento mais grave, porém não houve diferença significativa entre os AINE orais e tópicos. Em resumo, apesar de AINE tópicos serem mais seguros do que os orais (em relação a menor ocorrência de eventos adversos gastrointestinais graves), verificou-se que até 39.3% de pacientes relataram um evento adverso no local de aplicação e, apesar da baixa absorção sistêmica dos AINE tópicos (6%), houve relatos de eventos adversos sistêmicos com estes agentes (15%). Além disso, nos estudos revisados, a taxa de interrupção devido a eventos adversos com agentes tópicos é comparável à dos AINE orais.

De acordo com o perfil de segurança descrito nos estudos, são necessários mais dados para determinar os benefícios incrementais dos AINE tópicos em comparação com outras modalidades de tratamento da OA.

Um dos problemas é que os estudos clínicos são geralmente curtos, com duração de

quatro semanas ou menos. Os estudos de curta duração não são considerados adequados em condições dolorosas ⁸⁰.

Na ausência de evidências diretas, deve ser levada em conta a incerteza da magnitude do benefício ao considerar o uso de AINE tópicos em pacientes com alto risco de eventos adversos gastrointestinais. Os resultados dos estudos não permitem um julgamento conclusivo se o uso de AINE tópicos reduz a incidência de efeitos adversos graves.

21) Recomendamos a prescrição de doses regulares de paracetamol de 500 mg a 1000 mg, com intervalo de 6h a 8h para alívio da dor como 1ª linha de tratamento para OA de joelho.

22) Não existe evidência suficiente para recomendarmos a prescrição de AINES tópicos como tratamento da OA de joelho para pacientes com alto risco de ocorrência de eventos adversos gastrointestinais.

Apesar de muitos estudos demonstrarem elevado risco de agranulocitose atribuído ao uso de dipirona, a extrapolação deste risco nas populações expostas de muitos países da Europa e América Latina que a utilizam como analgésico de primeira linha, resultaria em altíssima incidência da doença, o que é dissonante com a realidade.

Agranulocitose é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/ μ l. É uma doença rara, com uma incidência estimada em 1,1 a 4,9 casos por milhão de indivíduos por ano e com percentual de 6 a 10 % de mortalidade. Em 70% dos casos é estabelecida uma associação com uso de medicamentos⁸¹.

A anemia aplástica também apresenta baixa incidência de 0,7 a 4,1 casos por milhão de indivíduos por ano. A evolução clínica é mais severa que a agranulocitose, envolvendo alta mortalidade e intervenções terapêuticas mais complexas⁸¹.

No Brasil, em estudo desenvolvido em sete centros de hematologia de diferentes regiões do país, estimou-se a incidência de 0,5 casos de agranulocitose por milhão de habitantes por ano com IC (0,0-1,1) entre as regiões. A anemia aplástica teve incidência estimada em 2,7 casos por milhão de habitantes por ano com IC (1,1- 7,1)⁸².

No estudo de Boston⁸³ concluiu-se, entre outros aspectos relevantes, que a agranulocitose e a anemia aplástica podem ser causadas por muitos medicamentos, assim como agentes químicos e pesticidas, com todas as causas consideradas. A incidência global de agranulocitose é de 6 por milhão de habitantes e a incidência

aumenta com a faixa etária; o risco de agranulocitose atribuível à dipirona é de 1,1 caso por milhão de pessoas expostas que tenham tomado o fármaco durante o período de 07 dias, antes do início da doença.

Disponível na rede do SUS e comumente prescrita como analgésico e antitérmico, a dipirona foi tema de discussão em um painel internacional de avaliação de segurança da ANVISA em 2001⁸⁴. Participaram deste painel 27 especialistas nacionais e estrangeiros, os quais baseados por evidências científicas e experiências profissionais, após votação, concluíram em relatório que os riscos atribuídos à utilização da dipirona em nossa população são baixos, similares, ou menores que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado.

23) Recomendamos a prescrição de dipirona na dose de 500 mg ou 1000 mg (com intervalo de 4 a 6 horas), como alternativa de 1ª linha para o tratamento da dor dos pacientes com OA de joelho de acordo com a resposta terapêutica e preferência de cada um.

Paracetamol tem tanto efeitos analgésicos e antipiréticos, mas não tem potente atividade anti-inflamatória. Quando tomado em doses habituais (de duas a quatro gramas por dia), o paracetamol é reconhecido como a escolha inicial preferida para a administração na maioria dos pacientes com OA; especialmente aqueles com sintomas mais leves e em doentes com riscos associados com a tomada de AINEs.

Apesar de o paracetamol ser um analgésico relativamente seguro quando tomado em doses habituais, o risco de lesão hepática aguda e insuficiência hepática é aumentada em pacientes que tomam doses superiores a 4000 mg por dia⁷.

Em um estudo prospectivo multicêntrico⁸⁵, com 662 pacientes acompanhados durante 06 anos, 42% (n=275) apresentaram falência aguda do fígado após ingestão de uma média de 24 g de paracetamol. A overdose não foi intencional em 48% dos casos, nos quais 38% faziam uso, simultaneamente, de mais de uma formulação contendo paracetamol. Oitenta e um por cento dos pacientes não intencionais relataram tomar paracetamol e/ou outros analgésicos para síndromes de dor aguda ou crônica. No geral, 178 indivíduos (65%) sobreviveram, 74 (27%) morreram sem o transplante, e 23 indivíduos (8%) foram submetidos a transplante de fígado; 71% estavam vivos em 3

semanas.

Em conclusão, as evidências demonstram que o paracetamol é mais seguro em relação aos AINEs quando tomado dentro do intervalo de doses recomendadas, e excede as outras causas de insuficiência hepática aguda quando administrado em doses elevadas. Desse modo, torna-se fundamental limitar-se a dose diária ingerida devido ao alto risco de falência hepática.

24) Recomendamos assegurar que os pacientes com OA de joelho não recebam mais de 4 g de paracetamol por dia. A interação medicamentosa deve ser lembrada na dose de paracetamol diária.

Duas meta-análises^{77,86} confirmam que o paracetamol é eficaz no alívio da dor leve devido a OA. O ES de 0,21 é pequeno, mas é estatisticamente significativo. Foi calculada a taxa de resposta clínica e mostrado que o paracetamol possui uma taxa de resposta mais elevada do que o placebo. A análise não mostrou diferença estatisticamente significativa entre paracetamol e placebo para outros desfechos, como pontuação geral WOMAC, apoiando a construção de que o paracetamol é um analgésico simples quando utilizado em doses habituais e seguras de até 4 g por dia, ao invés de um agente anti-inflamatório e pode ter efeitos limitados sobre outros aspectos da sintomatologia da OA. Ao contrário do paracetamol, os AINE são muitas vezes considerados como o tratamento de primeira linha para a OA, eles aliviam não apenas a dor devido a OA, mas afetam outros resultados, tais como pontuação total de WOMAC para rigidez e função física. Em geral, os pacientes obtêm um melhor alívio da dor com AINE do que com paracetamol. O tamanho do efeito é de 0,20 e semelhante ao obtido através da comparação com paracetamol e placebo. Além disso, a taxa de resposta clínica é mais elevada com AINE do que com paracetamol e mais pacientes preferem AINE a paracetamol, em curto prazo⁸⁶.

Todos os AINE (seletivos ou não seletivos) estão associados à morbidade e mortalidade devido aos efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal, cardiovascular e renal⁶. Os potenciais efeitos adversos decorrentes da utilização dos AINES estão bem documentados.

Em uma meta-análise⁸⁷ com 280 ensaios clínicos randomizados comparando pacientes em uso de AINE (n=124.513) versus placebo e 474 ensaios clínicos comparando

pacientes em uso de AINE versus outro AINE (n=229.296) foram analisadas as taxas de eventos adversos vasculares graves e / ou eventos adversos gastrointestinais. Nesse estudo, todos os AINE aumentaram o risco de qualquer complicação gastrointestinal superior grave, incluindo perfuração, obstrução ou sangramento de duas a quatro vezes quando comparado com placebo. Coxibes (RR: 1,81, 95% IC: 1,17 a 2,81, p = 0,0070); Diclofenaco (RR: 1,89; 95% IC: 1,16 a 3,09; p = 0,0106); Ibuprofeno (RR: 3,97; 95% IC : 2,22 a 7,10, p <0,0001); e naproxeno (RR: 4,22, 95% IC : 2,71 a 6,56, p <0,0001). Os principais resultados foram eventos vasculares maiores (acidente vascular cerebral não fatal ou morte vascular); grandes eventos coronários (infarto do miocárdio não fatal ou morte coronária); mortalidade; insuficiência cardíaca; e complicações gastrointestinais superiores (perfuração, obstrução ou sangramento).

Eventos vasculares maiores aumentaram aproximadamente um terço quando em uso de coxibe (RR: 1,37; 95% IC 1,14 a 1,66; p = 0,0009) ou diclofenaco (RR: 1,41; 95% IC: 1,12 a 1,78; p=0,0036), e também houve aumento nos grandes eventos coronários (coxibes RR: 1,76; 95% IC 1,31 a 2,37; p = 0,0001; diclofenaco RR: 1,70, 95% IC 1,19 a 2,41;

p=0,0032). Os pacientes que fizeram uso de ibuprofeno também tiveram aumento significativo de eventos coronários principais (RR: 2,22; 95% IC 1,10 a 4,48, p=0,0253) e com menor magnitude de grandes eventos vasculares (RR: 1,44, 95% IC 0,89 a 2,33). Comparado com placebo, de 1.000 pacientes alocados a um coxibe ou diclofenaco por um ano, mais três tiveram grandes eventos vasculares, um dos quais foi fatal. O naproxeno não aumentou significativamente grandes eventos cardiovasculares (RR: 0,93; 95% IC 0,69 a 1,27). Os efeitos proporcionais sobre os principais eventos vasculares foram independentes das características de base, incluindo o risco vascular. O risco de insuficiência cardíaca praticamente dobrou em todos os AINE⁸⁷.

Uma meta-análise de comparações indiretas⁸⁸ de 31 ensaios clínicos de AINE com 116.429 participantes mostrou uma tendência para um aumento do risco de infarto do miocárdio, derrame e morte cardiovascular para todos os AINE (ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, lumiracoxib e naproxeno) em comparação com placebo. Comparado com o placebo, o rofecoxib foi associado com o maior risco de infarto do miocárdio (RR 2,12, 95% IC 1,26 a 3,56), seguido por lumiracoxib (RR 2,00,

95% IC 0,71 a 6,21). O ibuprofeno foi associado com o maior risco de acidente vascular cerebral (RR 3,36, 95% IC 1,00 a 11,6), seguido do diclofenaco (RR 2,86, 95% IC 1,09 a 8,36). O etoricoxib (RR 4,07, 95% IC 1,23 a 15,7) e o diclofenaco (RR 3,98, 95% IC 1,48 a 12,7) foram associados com maior risco de morte cardiovascular.

Os autores concluíram que há pouca evidência para sugerir segurança cardiovascular de qualquer um dos agentes estudados, contudo o naproxeno parece ter um menor risco. Consideramos importante ressaltar que o rofecoxib foi retirado do mercado mundial em 2004 por estar associado ao aumento da incidência de eventos cardiovasculares.

Uma meta-análise de 26 estudos comparando os inibidores seletivos e não seletivos da COX demonstrou que os inibidores seletivos (coxibes) reduziram o risco relativo de dispepsia por 12% e o risco absoluto de 3,7%⁸⁹. Outras revisões sistemáticas confirmam os achados⁹⁰. O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons com AINE é geralmente recomendado em doentes com riscos de comorbidades associadas. A mesma meta-análise demonstrou que a combinação de um AINE com um inibidor da bomba de prótons reduziu o risco relativo de dispepsia em 66% e o risco absoluto em 9% em comparação com um AINE sozinho⁸⁹. A diretriz fonte⁶ também observou que a incidência de problemas gastrointestinais superiores potencialmente graves pode ser reduzida pelo uso de um inibidor de bomba de prótons (IBP) e o benefício potencial da coprescrição de IBP foi um elemento importante da análise de custo-eficácia. A análise constatou que era sempre mais rentável a prescrição de um IBP.

O período de duração ideal da terapia com AINE ainda não foi estabelecido. Uma meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados⁹⁰ não encontrou clara associação entre a duração da terapia com AINE seletivos ou não seletivos e o risco de eventos cardiovasculares.

O uso de AINE pode resultar em necrose papilar renal, necrose tubular aguda, insuficiência renal, distúrbios de fluídos e eletrólitos, insuficiência renal aguda ou outra lesão renal relacionada em uma estimativa de um a cinco por cento dos pacientes⁹¹. Os pacientes em uso de AINE, especialmente os inibidores seletivos, com maior risco de lesão renal incluem aqueles com doença renal pré-existente, com depleção de volume, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática, cirrose com ascite, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor

deangiotensina (BRA) em pacientes idosos⁹².

Em coorte⁹³ de 121.722 pacientes idosos em uso de AINEs, selecionados da base de dados de saúde do Quebec (Canadá) foram identificados 4.228 casos de lesão renal aguda. Na análise caso-controle, a combinação do risco de lesão renal relacionada ao uso de coxibes e AINEs não seletivos foi maior nos primeiros 30 dias de tratamento, com risco relativo ajustado RR: 2,05 (95% IC: 1,61 a 2,60).

Todos os potenciais eventos adversos devem ser colocados na perspectiva das necessidades do paciente e nos fatores de risco individuais, incluindo idade, avaliação e monitoramento contínuo desses fatores.

25) Recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo ibuprofeno (400 mg com intervalo de 6 a 8 horas) quando o paracetamol ou a dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor no paciente com OA de joelho.

26) Recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo naproxeno (250 a 500 mg duas vezes ao dia) quando o paracetamol ou a dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor nos pacientes com OA de joelho que apresentem risco de evento cardiovascular.

27) Em pacientes que necessitam de tratamento com AINE oral por mais de 5 dias ou que tenha risco de eventos adversos do trato gastrointestinal superior, recomendamos a prescrição concomitante de omeprazol (uma cápsula de 10 mg ou 20 mg, antes do café da manhã).

28) Recomendamos avaliar o balanço entre os benefícios e danos potenciais na utilização dos AINEs orais em pacientes com risco ou com doença cardiovascular, gástrica ou renal conhecida. Ao prescrever estas drogas deve-se considerar a avaliação adequada e o monitoramento contínuo desses fatores de risco.

29) Recomendamos prescrever AINEs orais na menor dose individual efetiva durante o menor período de tempo possível para pacientes com OA de joelho.

Um ECR multicêntrico⁹⁴, com 8.059 participantes com OA ou artrite reumatóide (AR) foi conduzido para demonstrar se o celecoxibe, um inibidor específico da COX-2, está associado com uma menor incidência de eventos adversos gastrointestinais significativos e complicações de úlceras (hemorragia, perfuração e obstrução) e outros efeitos adversos em comparação com os AINEs não seletivos durante o período de tratamento de seis meses. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber

o celecoxibe, 400 mg duas vezes por dia (2 e 4 vezes a dose máxima para AR e OA, respectivamente; n = 3987); ibuprofeno, 800 mg, 3 vezes por dia (n = 1.985); ou diclofenaco, 75 mg duas vezes ao dia (n = 1.996). Foi permitido o uso de ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular (≤ 325 mg /dia). Os resultados das taxas de incidência anual de complicações gastrointestinais superiores sozinhas e combinadas com úlceras sintomáticas para celecoxibe vs AINEs não seletivos foram 0,76% vs 1,45% (P = 0,09) e 2,08% vs 3,54% (P = 0,02), respectivamente. Para os pacientes que não fizeram uso de ácido acetilsalicílico, a incidência anual de complicações gastrointestinais superiores sozinhas e combinadas com úlceras sintomáticas para celecoxibe vs AINEs foram 0,44% vs 1,27% (P = 0,04) e 1,40% vs 2,91% (P = 0,02) e para os pacientes que fizeram uso de ácido acetilsalicílico, as taxas foram de 2,01% vs 2,12% (P = 0,92) e 4,70% vs 6,00% (P = 0,49) para celecoxibe vs AINEs não seletivos respectivamente. O estudo concluiu que os pacientes que receberam doses baixas de ácido acetilsalicílico em combinação com celecoxibe tiveram uma taxa maior de úlceras complicadas em comparação com os pacientes que não o receberam. A diminuição da toxicidade gastrointestinal superior foi maior entre os pacientes que não tomaram ácido acetilsalicílico. Portanto, qualquer vantagem adicional de segurança gastrointestinal dos coxibes pode ser perdida quando o uso concomitante de baixas doses de ácido acetilsalicílico é usado. Não houve diferença na incidência de eventos cardiovasculares entre celecoxibe e AINES não seletivos, independentemente do uso de aspirina. A evidência proveniente de meta-análise⁸⁷ demonstra risco estatisticamente considerável para o aumento de sintomas gastrointestinais em pacientes que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses concomitante com AINE (seletivo/ não seletivo) RR: 5,37 (95% IC 3,11 a 9,27); p=0,0146. Também é significativo o risco para eventos vasculares, principalmente sangramentos, RR: 1,36 (95% IC 0,89 a 2,08); p=0,97.

30) Para pacientes com OA de joelho que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomendamos considerar ou manter prescrição de paracetamol ou dipirona evitando a prescrição de um AINE oral (seletivo e não seletivo).

A dor na OA é multifatorial, muitas vezes coexistindo depressão e dor neuropática, agravando o quadro clínico⁶. De modo geral é classificada como nociceptiva, dor na qual

há dano tecidual demonstrável. Para avaliação de sua intensidade, apesar dos grandes avanços tecnológicos, a EVA é um dos melhores parâmetros de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que indique a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável⁹⁵. Uma revisão sistemática de 11 ensaios clínicos randomizados avaliou a eficácia, através do alívio da dor, melhora da função física, melhoria da avaliação global do paciente e a segurança do tramadol ou tramadol com paracetamol comparado ao placebo em 1.939 pacientes (1.019 pacientes receberam tramadol e 920 pacientes receberam placebo) com diagnóstico de OA primária ou secundária. Dez estudos avaliaram o controle da dor com o uso do tramadol apresentando um resultado de SMD: - 4,28 IC 95%(-12,05 a -4,90), representando uma redução de 8,5 unidades numa de escala de 0- 100mm. Os estudos foram homogêneos, segundo esse resultado os pacientes em uso de tramadol obtiveram maior controle da dor em relação aos pacientes que receberam placebo. Quanto aos eventos adversos, 01 a cada 05 pacientes que receberam tramadol, associado ou não ao paracetamol, apresentaram eventos adversos (RR 6,0; 95% CI 1,41 a 25,5)⁹⁶.

O cloridrato de tramadol, substância ativa do tramal, é um analgésico pertencente à classe dos opióides que age no sistema nervoso central e tem por função o alívio da dor, mediante o bloqueio da transmissão de seus estímulos, através da atuação nas células nervosas específicas da medula espinhal e cérebro. É usado, principalmente, em caso de dor moderada a severa, de caráter agudo, subagudo ou crônico. ⁹⁷

Não é recomendada doses de cloridrato de tramadol que excedam o limite diário de 400 mg. A partir deste limite, aumenta-se o risco de transtornos de consciência, elevação de pressão intra-craniana, epilepsia, convulsões, doença hepática ou renal, entre outros. O tramadol pode causar dependência se administrado por longos períodos. Em pacientes dependentes de medicamentos, o tratamento deve ser realizado por períodos curtos e sob supervisão médica. ⁹⁷

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo controlado, foi conduzido por Gana *et al*, com duração de 12 semanas, incluindo 1.020 pacientes com OA do joelho e quadril, com dor de intensidade ≥ 40 , avaliada conforme a escala EVA, cujalinha de base em 100 mm (0 = sem dor, 100 = dor extrema). Os pacientes foram

randomizados para receber placebo ou tramadol aumentando em até quatro níveis de dosagem, de 100, 200 e 300 até 400 mg uma vez por dia. Os desfechos foram dor e função física, avaliados através do índice WOMAC e, a avaliação global da atividade da doença mostrou que o tramadol foi significativamente superior ao placebo, em geral ($p \leq 0,021$), e para cada dose ($p \leq 0,050$). Todas as doses de tramadol uma vez ao dia foram mais eficazes do que o placebo ($p \leq 0,050$) na subescala rigidez articular - WOMAC. Tramadol 100-300 mg uma vez por dia promoveu alívio significativo da dor e melhora da função física, ao invés de tramadol 400 mg que determinou a maioria dos eventos adversos (constipação, tonturas, náuseas, sonolência e dor de cabeça). Os autores concluíram que tramadol 100-300 mg uma vez por dia foi associado com melhorias significativas na intensidade da dor e função física, e foi bem tolerado, apesar do uso de uma dose fixa não refletir a prática clínica usual.⁹⁸

Não foram identificados estudos que comparassem diretamente tramadol e codeína. Analisando o PCDT da Dor crônica⁹⁵, identificamos 01 ECR⁹⁹, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado, onde se avaliou durante 04 semanas, em um total de 462 pacientes, a eficácia e a segurança do tramadol associado ao paracetamol (37,5 mg/325 mg) comparado à codeína associada ao paracetamol (30 mg/300 mg) em pacientes com dor lombar crônica e dor devido a OA em qualquer articulação. Os resultados apontaram uma eficácia similar entre os grupos analisados. Em relação à incidência de eventos adversos, o grupo da codeína associada ao paracetamol apresentou mais sonolência (24% vs 17%) e constipação (21% vs 11%) em relação ao grupo do tramadol associado ao paracetamol.

Identificamos um estudo que avaliou o uso do tramadol associado ao AINE naproxeno. Após uma fase *open label* e *run in*, foi desenvolvido ECR, duplo-cego e placebo-controlado com 236 pacientes com OA de joelho em uso de até 1.000 mg de naproxeno para alívio da dor que comparou os pacientes para os quais foi inserida 200 mg de tramadol/dia com os que receberam placebo associado ao naproxeno. Neste estudo, a adição do tramadol 200 mg/dia resultou na redução da dose do naproxeno de 1000 mg para 250 mg/dia sem comprometimento do alívio da dor¹⁰⁰.

A decisão de utilizar esses medicamentos também deve ser baseada na consideração das preferências do paciente, no potencial de eventos adversos, e na utilização de

recursos.

A terapia com opióides fortes tem sido relegada para a última linha de tratamento de curto prazo para pacientes com dor severa e persistente, porém em decorrência dos riscos conhecidos do uso de opióides, a falta de evidências no que diz respeito à melhora da função física, a falta de estudos em longo prazo, além dos relatos de eventos adversos, tais como disfunção endócrina e distúrbios respiratórios do sono; a decisão de tratamento com opióides fortes deve ser uma opção criteriosa⁷.

Os benefícios do uso de opióides fortes são contrastados pelo aumento significativo dos riscos de eventos adversos. Diante do exposto, não se preconiza o uso de opióides fortes nessas Diretrizes.

31) Para pacientes com OA de joelho com dor persistente de moderada a severa, que apresentem resposta inadequada, contraindicações ou eventos adversos intoleráveis às terapias com AINE, recomendamos a prescrição de opioide fraco como alternativa ou adjunto ao tratamento analgésico por curto período de dor aguda.

Durante os últimos anos, os constituintes da cartilagem, condroitina e glucosamina tem sido amplamente prescritos por clínicos, ortopedistas e reumatologistas e utilizados por pacientes como medicamentos modificadores do curso da OA, considerados medicamentos capazes de atrasar os danos estruturais. Para comprovar esses benefícios, avaliamos uma meta-análise Cochrane¹⁰¹ de 39 ensaios clínicos randomizados com 8764 pacientes com OA de joelho que teve seguimento variando de 2 semanas a 3 anos, os quais avaliaram redução da dor, melhora da função e qualidade de vida no uso da condroitina oral comparado com placebo ou outros medicamentos orais (analgésicos, opióides, AINE, glucosamina, entre outros).

A maioria dos estudos incluídos revelou que a condroitina (combinada ou não com glucosamina) foi melhor que o placebo na redução de dor, com tempo de seguimento inferior a seis meses. Contudo, houve grande heterogeneidade entre os estudos ($I^2=70\%$). Estudos com período de duração maior que seis meses também apresentaram importante heterogeneidade ($I^2=83\%$).

Em relação à função, a condroitina em combinação com glucosamina ou outro suplemento não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo ou outro comparador, com uma diferença de risco absoluto inferior a 1% (95%

IC 6% a 3%).

A combinação de condroitina e glucosamina não resultou em diferença estatisticamente significativa quanto ao número de eventos adversos em comparação com o placebo ou outro medicamento.

Uma meta-análise de comparações indiretas¹⁰² buscou determinar o efeito da glucosamina e da condroitina, sozinhos ou em combinação para o desfecho de redução da dor e progressão radiológica, mudanças radiográficas no espaço articular na OA de joelho ou quadril, e avaliação de eventos adversos. Foram incluídos 10 ECR com 3803 pacientes nos quais a diferença geral na dor dimensionada de acordo com a EVA em comparação com o placebo foi de -0.4 cm para a glucosamina (95% IC -0,7 a -0,1 cm), -0,3 para a condroitina (95% IC -0,7 a 0 cm) e -0,5 para a combinação das duas (95% IC -0,9 a 0 cm). As diferenças entre as variações na largura do espaço articular foram todas mínimas. O estudo conclui que, em comparação com o placebo, glucosamina, condroitina e sua combinação não reduzem a dor ou apresentam impacto no estreitamento do espaço articular.

O baixo risco associado à condroitina e a glucosamina podem explicar sua popularidade entre os pacientes como um suplemento *over-the-counter*, ou seja, isentos de prescrição médica.

Estudos de alta qualidade são necessários para explorar o papel da condroitina e glucosamina no tratamento da OA. De modo geral, os ensaios indicam que seus benefícios sintomáticos são mínimos ou inexistentes.

32) Não recomendamos o uso de sulfato de condroitina, glucosamina e/ou qualquer combinação dos dois, para tratar a dor ou melhorar a função na OA de joelho.

Injeções intra-articulares de corticosteróides tem-se mostrado eficaz para aliviar temporariamente os sintomas da OA de joelho e outras desordens inflamatórias, desde 1.950¹⁰³.

Uma meta-análise¹⁰⁴ incluiu 28 ensaios clínicos randomizados (n = 1.973 participantes) cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de um corticóide intra-articular no tratamento da OA de joelho. Os estudos compararam injeções intra-articulares de:

corticosteróides, placebo, ácido hialurônico (AH) e lavagem articular para desfechos de dor, função, avaliação global do paciente, exame de imagem articular (para estudos com tempo de seguimento ≥ 1 ano) e eventos adversos. Os estudos incluídos diferiram a respeito do tipo de corticóide usado, regime de tratamento, desenho e tamanho do estudo. As injeções de corticosteróides foram mais eficazes que o placebo na redução da dor (SMD -21,91; 95% IC -29,93 a -13,89) e avaliação global do paciente RR: 1,44 (95% IC 1,13 a 1,82) até uma semana pós-injeção. Na segunda e terceira semana, a evidência de redução da dor foi de RR: 1,81 (95% IC 1,09 a 3,00) e RR: 3,11 (95% IC 1,61 a 6,01), respectivamente. Dados de função foram escassos uma semana pós-injeção e não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas, nem clinicamente importantes. Nos estudos apresentados pela meta-análise¹⁰⁴ que compararam as injeções de corticosteróides, hexacetonida de triancinolona foi superior a betametasona na redução da dor em até quatro semanas após a injeção RR: 2,00 (95% IC 1,10 a 3,63). Nenhuma outra diferença clinicamente ou estatisticamente importante foi detectada em comparação aos diferentes produtos com corticosteróides. No geral, as análises sugerem que várias preparações de corticosteróides intra-articulares são eficazes no tratamento sintomático da OA de joelho em curto prazo. Seu início de ação é rápido, com efeitos sobre a dor uma semana pós-injeção, e com duração de duas a três semanas. Alguns pacientes apresentam alívio prolongado em relação a outros. A base para esta variabilidade na resposta exige um estudo mais aprofundado. Não foram relatados: desfechos de qualidade de vida, diferenças significativas entre corticosteróides e placebo em relação aos desfechos de melhoria funcional, rigidez e segurança.

Comparações entre corticosteróides intra-articular e lavagem articular não mostraram diferenças em relação à eficácia e segurança. Nas comparações de corticosteróides e produtos de ácido hialurônico, diferenças estatisticamente significativas foram detectadas em geral em uma a quatro semanas após a injeção.

Identificamos uma revisão sistemática¹⁰⁵ de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados, incluindo 27 ensaios (n= 1.767 participantes), cujo objetivo foi identificar benefícios e danos das injeções intra-articulares de corticosteroides comparada com placebo em pacientes com OA de joelho em termos de dor, função, qualidade de vida e

segurança. Em relação ao desfecho dor, as injeções de corticosteróides foram mais benéficas do que as intervenções de controle (SMD -0,40, 95% IC -0,58 a -0,22), o que corresponde a uma diferença nos escores de dor de 1,0 cm, na EVA, entre corticosteróides e injeção simulada (placebo). Os benefícios foram moderados em 1 a 2 semanas após o final do tratamento (SMD -0,48, 95% IC -0,70 a -0,27), curtos a partir de 4 semanas e nenhuma evidência de efeito em 26 semanas (SMD -0,07, 95% IC -0,25 a 0,11). No que diz respeito à melhora da função as injeções de corticosteróides foram discretamente mais eficazes em comparação às intervenções de controle (SMD -0,33, 95% IC -0,56 a -0,09), o que corresponde a uma diferença de funções de -0,7 unidades no índice WOMAC. Os benefícios foram pequenos na 1ª e 2ª semanas após o final do tratamento (SMD -0,43, 95% IC -0,72 a -0,14) e nenhuma evidência de efeito em 13 semanas (SMD -0,13, 95% IC -0,37 a 0,10) ou em 26 semanas (SMD: 0,06, 95% IC -0,16 a 0,28).

Não foi encontrada nenhuma evidência de efeito dos corticosteróides na qualidade de vida em relação ao controle (SMD -0,01, 95% IC -0,30 a 0,28). Também não houve evidência de efeito dos corticosteróides no estreitamento do espaço articular em comparação com as intervenções de controle (SMD -0,02, 95% IC -0,49 a 0,46).

Quanto aos potenciais efeitos deletérios das injeções de corticosteróides intra-articulares, o tempo e a dose foram amplamente analisados em uma revisão sistemática¹⁰³. Segundo a revisão, em doses maiores e por períodos de longa duração (> 3mg / dose ou 18-24 mg dose cumulativa total), os corticosteróides foram associados com danos severos na cartilagem e condrotoxicidade.

Diante do exposto acima e com base nas evidências levantadas, concluímos que o benefício das injeções intra-articulares de corticosteroides é mínimo e com curta duração de resposta. Ainda, de acordo com a diretriz NICE⁶, não existem evidências de quais preparações e doses do medicamento são mais efetivas. Para alívio da dor, outras alternativas podem ser sugeridas na prática clínica atual.

33) Não recomendamos a administração de injeções intra-articulares de corticosteróides para o alívio da dor em pacientes com OA de joelho.

A viscosuplementação é a injeção de ácido hialurônico (AH) exógeno nas articulações

sinoviais, visando a restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial, com objetivo mecânico, analgésico, anti-inflamatório e condroprotetor¹⁰⁶.

O AH é um polissacarídeo de alto peso molecular naturalmente produzido pelas células B da membrana sinovial formando uma solução de alta viscosidade, que serve tanto como lubrificante quanto como amortecedor de choques¹⁰⁶. O AH exógeno em relação a sua origem pode ser classificado como aviário e não aviário; quanto a sua estrutura molecular como hilano e hialuronanos, e ainda, quanto ao peso molecular como baixo, intermediário e alto peso molecular¹⁰⁷.

Segundo relatório da CONITEC¹⁰⁸, embora a aplicação do produto possa ser feita em ambulatório, a realização do procedimento necessita de uma estrutura mínima para procedimento invasivo intra-articular a fim de que se reduza o risco de infecção. Dessa forma, o número de consultas e pedidos de exames pode aumentar significativamente. Uma meta-análise¹⁰⁹ de ensaios clínicos randomizados comparou a eficácia e a segurança do AH intra-articular com o placebo. Foram incluídos 29 estudos, totalizando 4866 pacientes, (n=2673) no grupo AH e (n=2193) no grupo placebo. O número total de injeções recebidas pelos pacientes variou entre 1-5. Os estudos incluídos variaram quanto ao tipo de AH, a saber: 18 estudos (Hyalgan®), 9 estudos (Synvisc®); 6 estudos (Supartz/Artzal®), 3 estudos (Orthovisc®), 1 estudo (Gel-One® e Euflexxa®).

No geral, a qualidade metodológica dos estudos foi moderada. Os resultados da comparação entre o grupo AH e o grupo placebo mostraram diferenças moderadas a favor do grupo AH, em relação à melhora da dor e da função articular entre 4 e 26 semanas. Os resultados foram medidos pela *standard mean difference* (SMD), comparados aos controles salinos (placebo), o AH variou SMD: 0,43 (4-13 semanas) e 0,38 (14-26 semanas) para diminuição da dor no joelho e SMD: 0,32 a 0,34 para a função ($P < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre AH e o controle para qualquer desfecho de segurança, incluindo eventos adversos graves ($P = 0,12$). A heterogeneidade entre os estudos foi alta para dor ($I^2 = 75\%$, $P < 0,001$) e moderada para a função ($I^2 = 54\% - 69\%$, ambos $P < 0,01$).

Ainda comparando ácido hialurônico e placebo, identificamos uma meta-análise¹¹⁰ que incluiu 89 ensaios clínicos randomizados ou controlados (n=12.667 pacientes), para avaliar eficácia e segurança. A qualidade dos estudos foi avaliada como baixa: somente

13 dos 89 estudos haviam seguido um procedimento de atribuição de tratamento adequado, 23 estudos avaliaram mais de 100 pacientes por grupo, 68 ensaios clínicos tinham controle com grupo placebo, 17 estudos tiveram análise por intenção de tratar e somente 40 estudos acompanharam os pacientes por 3 meses.

Para análise da dor, 71 estudos foram incluídos, envolvendo 9617 pacientes que foram randomizados. Os resultados mostraram que a viscosuplementação reduziu a dor moderadamente (tamanho do efeito, -0,37 95%IC, -0,46 a -0,28). O tamanho do efeito, - 0,37, corresponde a uma diferença de 0,9 cm na EVA. Houve importante heterogeneidade entre os ensaios. Os dados de segurança muitas vezes não foram descritos.

Em contraste, observou-se um aumento significativo de eventos adversos graves 1,41 (95% IC, 1,02 a 1,97 p = 0,039), desistências devido a eventos adversos 1,33 (95% IC, 1,01 a 1,74 p = 0,04) e de efeitos adversos locais 1,34 (95% IC 1,13 a 1,60 p = 0,001). No geral, os benefícios da viscosuplementação sobre a dor foram baixos. A qualidade metodológica dos estudos foi heterogênea e baixa e a análise restrita aos estudos de melhor qualidade metodológica, evidenciou um risco aumentado de eventos adversos e de reações adversas locais, o que levam a desencorajar o uso.

Uma terceira meta-análise¹¹¹ comparou os efeitos do AH intra-articular com placebo e também comparou a eficácia entre os diferentes tipos de AH. Foram incluídos 74 ensaios clínicos e houve melhora da dor em cerca de 40-50% dos pacientes em comparação aos níveis basais. No entanto, quando comparado com solução salina, a diferença de eficácia não foi significativa. Um grande "efeito placebo" da solução salina (cerca de 30% de redução da dor, que persistiu por pelo menos três meses) determinou uma diferença média ponderada entre a eficácia do AH e do soro fisiológico de apenas SMD: 10.20 utilizando a EVA para avaliação da dor.

Comparando os diferentes tipos de AH que variaram no peso molecular, concentração e volume, os autores não concluíram a diferença de eficácia entre as marcas, devido à heterogeneidade dos estudos.

Uma meta-análise¹¹² avaliou a eficácia do AH comparado ao uso de AINE. Foram incluídos 05 ensaios clínicos, sendo 03 relatados como duplo-cego e os demais abertos, totalizando 712 pacientes randomizados em dois grupos: grupo do AH (n=357) ou

grupo de tratamento com AINE (n=355), o tempo de seguimento variou entre 4 e 12 semanas. O resultado da meta-análise demonstrou que a injeção intra-articular de AH não foi superior em relação ao uso de AINE. Ambos os tratamentos demonstraram melhora moderada da dor. A análise encontrou um ES: -0,07 (95% IC -0,24 a -0,10) no final do estudo. Em relação à função, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na 4ª e 12ª semanas ES: -0,08 (95% IC -0,39 a -0,23).

Foi conduzido um ECR de não inferioridade¹¹³, multicêntrico, *open-label*, com 200 pacientes, comparando o uso de AINE oral com injeção intra-articular de AH durante 05 semanas, avaliando eficácia e segurança. A margem de não inferioridade considerada foi de 10%. A eficácia foi avaliada através das diferenças no percentual de mudanças no *Japanese Knee Osteoarthritis Measure* (JKOM) score, pontuações maiores indicam que o paciente apresenta dor mais acentuada e maior deficiência. A dor foi avaliada pela EVA. Em ambos os grupos (AINE e AH) houve redução significativa no escore JKOM ($p < 0,001$), o percentual de mudança nos dois grupos foi de -32.2% e -34.7% respectivamente. A diferença no percentual de mudanças do escore foi de -2,5% (95% IC -14 a 9,1). No período de acompanhamento do estudo, observou-se melhora dos sintomas avaliados pelas escalas JKOM e VAS, contudo não foram observadas diferenças significativas em modificação dos sintomas nesse período de tempo. Esse estudo sugere não inferioridade das injeções de AH em comparação com AINE.

Uma meta-análise¹¹⁴ de sete ensaios clínicos randomizados totalizando 606 pacientes, teve como objetivo avaliar a eficácia da injeção de AH (n=312) comparado as injeções de corticosteróides (n=294) em pacientes com OA do joelho. Dos sete ensaios incluídos, apenas um foi descrito como duplo cego. O desfecho primário foi dor avaliada em 02, 04, 08 e 12 semanas. Os resultados sugerem superioridade das injeções de corticosteróides no que diz respeito ao AH nas primeiras duas semanas em termos de redução da dor ES: -0,39 (95% IC -0,65 a 0,12), não houve diferença entre os dois tratamentos após 04 semanas ES: -0,01 (95% IC -0,23 a 0,21), houve superioridade de AH na oitava semana ES: 0,22 (95% IC -0,05 a -0,49), e após 12 semanas ES: 0,35 (95% IC 0,03 a 0,66). Uma baixa heterogeneidade foi demonstrada ($I^2 < 50\%$).

Encontramos uma meta-análise¹¹⁵ de sete ensaios clínicos randomizados (n=583 participantes) que avaliou o efeito terapêutico do AH intra-articular (n=298) em

comparação com corticosteróides em pacientes (n=285) com OA do joelho. Os desfechos foram avaliados pela EVA, índice de Lequesne, KSS, flexão máxima e eventos adversos. Depois de um mês, a diferença média na EVA foi de 1,66 (95% IC -0,90 a 4,23), indicando mesma eficácia para AH e corticosteróides. No entanto, depois de três meses, a média da diferença foi -12,58 (95% IC -17,76 a -7,40), enquanto que após seis meses, a diferença foi -9,01 (95% IC -1,62 a -5,40), favorecendo o grupo do AH.

Em relação à função, para os indicadores adicionais incluindo o índice de Lequesne, KSS, flexão e eventos adversos, não houve diferença estatisticamente significativa. Após um mês, os dois tratamentos exibiram a mesma eficácia; no entanto, em longo prazo, o grupo do AH teve um efeito melhor. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos eventos adversos causados pelas duas intervenções. Todos os estudos incluídos apresentaram risco de viés. Os resultados indicam que o efeito terapêutico do AH pode ser mais duradouro em comparação com corticosteróides.

No que diz respeito à dor, observamos que o efeito curativo das intervenções variou ao longo do tempo. Pela análise da EVA, as duas injeções pareceram ter a mesma eficácia para redução da dor no curto prazo (≤ 1 meses). No entanto, após 03 meses, as injeções de AH tiveram um efeito relativamente maior em comparação com as injeções de corticosteróides. Por outro lado, para outros indicadores, não houve diferença estatisticamente significativa. Da mesma forma, para eventos adversos, nenhuma diferença foi observada entre as duas opções de tratamento.

As evidências sobre a viscosuplementação são insuficientes para identificar, apropriadamente, os pacientes que podem obter o maior benefício com a administração intra-articular de AH na OA de joelho, pois seu benefício é bastante controverso. A evidência suporta apenas um limitado efeito na redução da dor e melhora da função. Algumas evidências sugerem que os pacientes com doença mais grave ou avançada, com significativa redução do espaço articular podem ser ainda menos propensos a se beneficiar do tratamento. Muitos estudos selecionados nas revisões utilizaram ensaios clínicos randomizados, mas nem todos eram cegados ou devidamente cegados, o que aponta para um viés de aferição. Nenhum dos estudos utilizou desfechos de relevância, como número de cirurgias ortopédicas evitadas ou mudança na história natural da doença devido ao uso do AH, desfechos fundamentais para embasar a tomada de

decisão.

- 34) Não recomendamos a administração de injeções intra-articulares de ácido hialurônico para tratamento de OA de joelho.**

7.6. ACOMPANHAMENTO

Para pacientes adultos portadores de OA de joelho, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento não cirúrgico?

Uma vez que a terapia é selecionada, um plano deve ser desenvolvido para determinar sua eficácia e monitorar os eventos adversos. O monitoramento dos sintomas e da evolução da doença irá determinar se um programa deve ser continuado ou rescindido⁶. É essencial que a consulta seja uma das estratégias de compartilhamento de informações para que haja concordância nos regimes de tratamento sugeridos¹¹⁶, minimizando danos associados aos eventos adversos e às interações medicamentosas com as terapêuticas de comorbidades presentes.

A consulta é o momento onde as decisões são tomadas e a gestão futura acordada. Uma revisão de literatura⁵³ aponta que essa parte da interação clínica tem sido "negligenciada". Muitos fatores, tais como o aumento do acesso à informação e a ênfase na autonomia do paciente, levaram a necessidade de dar mais atenção ao desenvolvimento de habilidades de comunicação, oferecendo todas as informações necessárias para envolver os pacientes apropriadamente no processo de tomada de decisão. Esta análise, com base na revisão de literatura, considera o conceito de "tomada de decisão compartilhada".

O grupo elaborador destas Diretrizes sugere que, as consultas de acompanhamento do controle da dor e melhora da função nos pacientes com OA de joelho devam ser regulares, com prazos inicialmente acordados com o paciente, se possível, anualmente. As consultas podem ter prazos menores para aqueles que apresentem estágios mais avançados da doença, menor resposta ao tratamento proposto, comorbidades e terapêuticas associadas.

- 35) Sugerimos que os pacientes com OA sintomática de joelho devam passar por consultas regulares, discutindo o conhecimento do paciente acerca de sua condição,**

preocupações, preferências pessoais, capacidade de acessar os serviços e a adesão ao tratamento. Os prazos das consultas devem ser acordados com o paciente.

- 36) Sugerimos que os pacientes com OA de joelho que apresentem: dor intensa nas articulações, mais de um sintoma articular, mais de uma comorbidade e faça uso de medicamento regular para OA realizem, no mínimo, 02 consultas anuais.

7.7. INDICAÇÃO CIRÚRGICA

Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quando a artroplastia parcial outotal é indicada para redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida do paciente?

Pacientes com OA de joelho desenvolvem fraqueza muscular nos membros inferiores, particularmente no músculo quadríceps¹¹⁷. O declínio gradual da força deste músculo associado com a degeneração articular do joelho tem sido atribuído em parte a um prejuízo na habilidade do sistema nervoso central em ativar o músculo voluntariamente, o que é comum em indivíduos sintomáticos com essa doença¹¹⁸.

A associação dos déficits funcionais severos com aumento da fraqueza muscular progressiva, gerada pela OA de joelho, determina uma situação limitante para o indivíduo. No entanto, esta situação pode ser amenizada pela substituição da articulação lesada. A cirurgia de artroplastia total de joelho (ATJ) é utilizada como tratamento nas OA severas na busca de uma melhor qualidade de vida¹¹⁹.

Desse modo, durante as consultas regulares, devem ser revisadas todas as etapas do tratamento multimodal, com avaliação concomitante das condições e respostas do paciente a cada tratamento oferecido, a fim de garantir que todas as opções de tratamento não cirúrgico tenham sido empregadas, de forma que a recomendação da artroplastia seja bem indicada e o paciente venha se beneficiar do procedimento, antes que se estabeleça limitação funcional severa.

- 37) Sugerimos que o médico ortopedista assegure que as principais opções de tratamento não cirúrgico sejam oferecidas ao paciente antes da recomendação da artroplastia de joelho.

- 38) Sugerimos que o médico ortopedista considere o encaminhamento dos pacientes para cirurgia de artroplastia antes que se estabeleçam limitação funcional

prolongada e dor severa.

Foi conduzida uma revisão sistemática¹²⁰ de 64 estudos observacionais dos quais 6 eram prospectivos e 60 retrospectivos, para determinar como as características prognósticas dos pacientes com OA de joelho e quadril afetavam os resultados das cirurgias de artroplastia. A duração do seguimento variou de 07 dias a 10 anos de pós operatório para artroplastia de joelho. O tamanho da amostra de cada estudo foi superior a 500 pacientes, de modo a garantir poder estatístico suficiente para avaliação do efeito de múltiplos fatores sobre os resultados.

Os desfechos avaliados após artroplastia total foram dor, função física, complicações pós-operatórias e tempo para revisão. Dos 64 estudos, 23 tinham foco na artroplastia de joelho. As características prognósticas dos pacientes incluíram idade, sexo, raça, peso corporal, estado socioeconômico e situação de trabalho. Para ATJ, a definição de pacientes mais jovens e mais velhos variou. Na maioria dos estudos, pacientes mais jovens foram associados com maior risco de revisão variando de 02 a 10 anos no pós-operatório. A magnitude da influência da idade para revisão foi estimada com um RR: 0,97. O sexo masculino foi associado com um maior risco de revisão de joelho 8% a 23%. Neste estudo¹²⁰, a obesidade não foi relatada como um fator prognóstico significativo para todas as causas de revisão de ATJ, pois as taxas não diferiram significativamente no grupo dos não obesos. No entanto, foi relatado em outro estudo¹²¹ que os pacientes com mais de 110% do seu peso corporal ideal tinham um ligeiro aumento do risco de revisão, para um determinado tipo de prótese.

Embora o alívio da dor seja a principal razão para a realização da artroplastia, este resultado raramente foi relatado de forma separada. Entre os pacientes que foram submetidos à ATJ, as mulheres com idade > 65 anos tiveram melhor prognóstico no que diz respeito à redução da dor no 1º e 2º anos do pós-operatório. Quanto às complicações, nenhum resultado conclusivo pôde ser relatado.

De acordo com essa revisão sistemática¹²⁰, pacientes mais jovens e do sexo masculino estão associados ao aumento de 3 a 5 vezes do risco de revisão de artroplastia de joelho e quadril; pacientes idosos e do sexo masculino estão associados ao aumento do risco de mortalidade. A idade avançada também está relacionada ao pior prognóstico de função, especialmente entre as mulheres.

Apesar desses achados, todos os subgrupos derivados têm benefícios com a artroplastia total da articulação, o que sugere que os cirurgiões não devem restringir o acesso a estes procedimentos com base nas características dos pacientes. Assim, em nenhum subgrupo específico a ATJ aparece contra-indicada.

39) Fatores prognósticos específicos do paciente incluindo idade, sexo, obesidade e comorbidades, não devem ser obstáculos para o encaminhamento à cirurgia de artroplastia.

Segundo a diretriz fonte⁶, embora seja frequente a demanda pela realização da ATJ, não existem muitas evidências disponíveis dos critérios que possam dar embasamento no processo de decisão dessa indicação. Esses critérios, portanto, são elaborados mediante opinião de especialistas, cujo objetivo é orientar o encaminhamento adequado.

Artroplastia total do joelho (ATJ) é uma técnica cirúrgica de alta complexidade, que se define pela substituição articular, de forma parcial ou total, através do uso de prótese¹²². A ATJ tem-se estabelecido como um procedimento altamente bem sucedido para o tratamento de pacientes com OA avançada. Vários fatores-chave desempenham um papel crucial para o sucesso da cirurgia, a saber: pacientes bem selecionados, implantes apropriados, procedimentos cirúrgicos bem executados e reabilitação pós-operatória adequada. A idade avançada do paciente, a gravidade da OA radiográfica e dos sinais e sintomas, além da resposta aos tratamentos prévios, são normalmente considerados como critérios na seleção de pacientes para a cirurgia⁷.

Os critérios de seleção, inclusive radiográficos para indicação cirúrgica são estabelecidos no intuito de quantificar os riscos e benefícios da artroplastia, os quais devem ser informados ao paciente, juntamente com a prescrição do tratamento no momento mais apropriado. De qualquer forma, cabe ao paciente juntamente com seus familiares, a decisão de seu próprio risco/benefício, de acordo com seus sintomas, sua saúde geral, expectativas, atividades e a resposta ao tratamento não-cirúrgico.

Existem também instrumentos de avaliação genéricos SF-6D¹²³ (Apêndice C) e específicos WOMAC⁴⁴ e KSS⁴² que são utilizados ao longo do tratamento e servem para auxiliar pacientes e profissionais de saúde quanto à evolução da doença, sendo útil também para fundamentar o momento em que o paciente poderá encontrar maior benefício com o tratamento cirúrgico.

40) Aos pacientes com OA de joelho que experimentam sintomas com impacto substancial na sua qualidade de vida, mediante avaliação individualizada do paciente, e que não tenham se beneficiado das terapias não-cirúrgicas, sugerimos o encaminhamento para cirurgia de artroplastia.

A artroscopia (lavagem artroscópica ou desbridamento artroscópico) é um procedimento minimamente invasivo oferecido aos pacientes que são refratários ao tratamento conservador. Não há um consenso geral sobre quais pacientes deve-se indicasse procedimento. Geralmente envolve internação hospitalar de um dia, com anestesia geral e inserção de um instrumento de fibra ótica no joelho, permitindo inspeção completa da patologia. A articulação é irrigada com um volume considerável de fluidos, um processo conhecido como lavagem, que pode remover detritos microscópicos e macroscópicos resultante da degradação da cartilagem, bem como a remoção dos efeitos pro-inflamatórios deste material. Este procedimento pode também ser associado com o desbridamento da cartilagem, obviamente, desgastada ou com a reparação de superfícies do menisco⁶.

A diretriz do NICE incluiu 8 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e a segurança da artroscopia (com ou sem desbridamento) comparada com a irrigação e o placebo, cujos desfechos foram redução dos sintomas, melhora da função e qualidade de vida em indivíduos com OA de joelho.

Para avaliar a eficácia e a segurança da artroscopia de joelho, foi realizado um ECR¹²⁴ com 180 pacientes, comparando lavagem artroscópica, desbridamento e placebo. Os desfechos foram avaliados ao longo de 24 meses com o uso de 5 escores auto-relatados, três em escalas de dor e dois em escalas de função. Os dados dos desfechos foram coletados após 2 e 6 semanas, 3 meses, seguindo trimestralmente até os 24 meses após o procedimento. Em nenhum momento os grupos da intervenção relataram redução da dor ou melhora da função comparadas ao grupo placebo.

Quanto à lavagem e desbridamento, em um ano, as pontuações na escala de avaliação da dor (0 a 100) foram respectivamente: 48,9 – 21,9; 54,8 – 19,8; e 51,7 – 22,4, ($P = 0,14$ para a comparação entre o placebo e lavagem e $P = 0,51$ para a comparação entre o placebo e desbridamento). Em dois anos as pontuações foram, respectivamente: 51,6 – 23,7; 53,7 – 23,7; e 51,4 – 23,2 ($P = 0,64$, entre o placebo e lavagem e $P = 0,96$ entre

o placebo e desbridamento).¹²⁴

Para determinar se a lavagem artroscópica é uma intervenção terapêutica eficaz em pacientes com OA de joelho, foi conduzido um ECR¹²⁵ multicêntrico, duplo-cego, (n=99) comparando lavagem artroscópica com 3.000 ml de solução salina (grupo de tratamento) com a quantidade mínima de irrigação (250 ml) necessária para realizar a artroscopia (grupo placebo). O estudo não demonstrou um efeito da irrigação sobre a gravidade da artrite, conforme medido pela pontuação WOMAC. A alteração média na pontuação total WOMAC (dor e função) em 12 meses foi de 15,5 (95% IC 7,7 a 23,4) para o grupo de irrigação completa, em comparação com 8,9 (95% IC 4,9 a 13,0) para o grupo de irrigação mínima (P = 0,10). Especificamente para a dor, a irrigação plena apresentou um efeito estatisticamente significativo nos pacientes, conforme medido pela escala WOMAC e pela EVA. Houve diminuição de 4,2 escores de dor WOMAC (95% IC -0,9 a 9,4) para o grupo irrigação plena em comparação com uma redução de 2,3 (95% IC -0,1 a 4,7) no grupo da irrigação mínima (P = 0,04). Este estudo concluiu que a lavagem artroscópica pode ser uma opção terapêutica para o alívio da dor em um subconjunto de pacientes com OA de joelho, particularmente naqueles que tem cristais intra-articulares ocultos.

Embora apareça em alguns estudos como uma opção cirúrgica que possa anteceder a artroplastia, a deficiência de ECR com qualidade metodológica não permite uma recomendação baseada em evidências que demonstrem benefícios superiores aos riscos de um procedimento cirúrgico na articulação do joelho com o objetivo de postergar artroplastia.

41) Não recomendamos a artroscopia, lavagem artroscópica ou desbridamento como parte do tratamento para a OA de joelho, exceto nos casos de bloqueio mecânico devido a um corpo livre ou uma lesão meniscal traumática.

Os estudos ressaltam sobre a importância de fornecer informações ao paciente sobre a eficácia e os eventuais riscos e benefícios do processo cirúrgico. A diretriz do Nice⁶ incluiu um estudo transversal, um estudo longitudinal e sete estudos qualitativos, que continham dados relativos às necessidades de informação dos pacientes quanto ao momento adequado para a cirurgia de substituição articular.

O estudo transversal¹²⁶, com 300 pacientes com OA de joelho, quadril ou necrose avascular de quadril, analisou o conhecimento do paciente quanto ao procedimento de artroplastia. Os resultados revelaram que 94% dos pacientes tinham conhecimento sobre a cirurgia de substituição total da articulação. Tal conhecimento foi obtido através de amigos e parentes por 77% destes pacientes. Sobre as expectativas de benefícios quanto à cirurgia, 82% esperavam ter significativo alívio da dor após a artroplastia e 87% esperavam que a cirurgia melhorasse a mobilidade. Quanto às preocupações, as mais comuns relacionadas à cirurgia foram: necessidade do uso de cadeira de rodas após o procedimento (64%), ser dependente do cuidado de outras pessoas por mais de 03 meses (61%) e ter complicações pós-cirúrgicas (54%). Os pacientes não tiveram uma ideia realista sobre a sobrevida da prótese; 41% acharam que a prótese poderia durar menos de 10 anos e 34% não tinham nenhuma ideia sobre a sua longevidade.

Alguns dos estudos qualitativos^{127, 128, 129} utilizados nas diretrizes fontes também evidenciaram os tipos de informações que os pacientes com OA gostariam de receber sobre o procedimento cirúrgico e a prótese, entre eles: os fatores de risco associados com a cirurgia, o tempo de recuperação, as complicações, a expectativa da sobrevida da prótese, opções de tratamento menos invasivas, a preservação de músculos e tendões, além do tamanho incisional. A reabilitação foi citada como importante marco para otimização da prótese e determinação do sucesso da cirurgia para todos os pacientes submetidos à artroplastia, tanto do joelho quanto do quadril. O acesso à cirurgia também foi uma preocupação do paciente verificada nestes estudos.

42) Quando discutida a possibilidade de cirurgia articular, sugerimos que o médico ortopedista ofereça ao paciente informações sobre os benefícios e os riscos da cirurgia e as potenciais consequências de sua não realização, a recuperação e a reabilitação após a cirurgia e como os acessos à cirurgia e à reabilitação estão organizados em sua área local.

GLOSSÁRIO

TERMOS	DEFINIÇÕES
Abstract	Resumo de um estudo no idioma inglês que pode ser publicado sozinho ou como uma introdução para um artigo científico completo.
Algoritmo	Sequência finita de regras, raciocínios ou operações que, aplicada a um número finito de dados, permite solucionar classes semelhantes de problemas.
Aplicabilidade	O grau em que é provável que os resultados de uma observação, estudo ou revisão se aplique à prática clínica. Característica ou particularidade do que é aplicável.
Associação	Relacionamento estatístico entre dois ou mais eventos, características ou outras variáveis, que pode ou não ser causal.
Comorbidade	A co-existência de mais de uma doença ou de uma doença adicional em um indivíduo, ou seja, quando duas ou mais doenças estão etiologicamente relacionadas.
Desfecho	Medida dos resultados possíveis que podem resultar da exposição a uma intervenção preventiva ou terapêutica.
Efeito	É a associação observada entre intervenções e resultados ou uma estatística para resumir a força da associação observada.
Efetividade	É a qualidade do que atinge seu objetivo, ou seja, quando uma intervenção produz um benefício geral de saúde na prática clínica.
Eficácia	Mede a relação entre o efeito da ação e os objetivos pretendidos.
Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	Estudo comparativo em que os participantes são alocados aleatoriamente para grupos de intervenção e controle para que as diferenças nos resultados entre os grupos possam ser analisadas.
Estudo de Coorte	Estudo de acompanhamento que pode ser retrospectivo ou prospectivo. Grupos de indivíduos a serem seguidos são definidos baseados na presença ou ausência de exposição a um fator de risco.
Evidência	Informação em que a decisão ou orientação é baseada. As provas são obtidas mediante ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, opinião de especialistas (profissionais clínicos ou pacientes).
Extrapolação	Em análise de dados, designa o valor de um parâmetro fora do intervalo de valores observados.

TERMOS	DEFINIÇÕES
Grupo Controle	Grupo de pacientes que são selecionados para estudo, porém, sem tratamento de efeito conhecido ou placebo (tratamento simulado), no intuito de servir de comparação a um grupo que recebeu um tratamento experimental, tal como um novo medicamento.
Heterogeneidade	Termo usado em meta-análises e revisões sistemáticas quando os resultados ou estimativas dos efeitos de tratamento pareçam ser bem diferentes. Esses resultados podem ocorrer como consequência de diferenças entre os estudos, em termos de populações de pacientes, medidas de resultados, definição de variáveis ou duração do follow-up.
Intervalo de Confiança (IC)	Variação de valores para um parâmetro de população desconhecida, estabelecido como “confiança” (convencionalmente 95%) que contém o verdadeiro valor. Esse valor de “confiança” significa que a proporção de intervalos realmente contém o valor verdadeiro, se o método utilizado para o cálculo desse intervalo for repetido várias vezes.
Intervenção	Ação ou cuidado em saúde destinado a beneficiar o paciente, como por exemplo, tratamento farmacológico, psicológico, procedimento cirúrgico e outros.
Meta-análise	Técnica estatística que combina resultados de vários estudos que abordam a mesma questão e informações sobre os mesmos resultados, tendo como objetivo produzir informações mais precisas e claras dos dados desses estudos. Em geral, é mais confiável como instrumento para confirmar ou refutar uma hipótese, quando comparado aos ensaios individuais.
Parestesia	Sensações cutâneas subjetivas (ex: formigamento, frio, calor, pressão etc) que podem ser vivenciadas sem a presença de estímulos, podendo ocorrer caso algum nervo sensorial seja afetado, seja por contato ou pelo rompimento de terminações nervosas.
Placebo	Um procedimento ou medicamento inativo e fisicamente semelhante que é usado como um comparador em ensaios clínicos controlados.
Poliartralgia	Dor em várias articulações.
Prognóstico	Provável curso ou desfecho de uma doença. Fatores prognósticos são características do paciente ou da doença que influenciam no curso da mesma. Um bom prognóstico está associado à baixa taxa de resultados indesejáveis, assim como um prognóstico ruim está atrelado a uma alta taxa desses resultados.
P-Valor	É a probabilidade de que uma diferença observada possa ter ocorrido por acaso, assumindo de fato que não existe qualquer diferença significativa entre as médias das observações.

TERMOS	DEFINIÇÕES
OR (Odds Ratio)	É a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo.
Qualidade de Vida	É o bem estar físico, social e mental do indivíduo, e não meramente a ausência de doença.
Revisão Sistemática	Pesquisa que resume as evidências de uma questão formulada de acordo com protocolo previamente definido, usando métodos sistemáticos e explícitos para identificação, seleção e avaliação de estudos relevantes, e para extrair, agrupar e relatar suas conclusões. A meta-análise estatística pode ou não ser utilizada.
Risco Relativo (RR)	É o número de vezes mais ou menos provável de um evento ocorrer em um grupo quando comparado a outro grupo. O risco relativo é calculado mediante a relação de probabilidade do evento no grupo exposto ocorrer contra o grupo não exposto.
Seguimento	Observação de um indivíduo, grupo ou população inicialmente definidos, cujas características apropriadas foram observadas e avaliadas ao longo de um período de tempo, no intuito de verificar a possível existência de alterações no estado de saúde ou variáveis relacionadas à saúde.

LISTA DE SIGLAS

SIGLA	SIGNIFICADO
OA	Osteoartite
AMB	Associação Médica Brasileira
ASA	American Society of Anesthesiology
ATACP	Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
SUS	Sistema Único de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
IMC	Índice de Massa Corpórea
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NICE	National Clinical Guideline Centre
SF 6D	Short Form 6 Dimensions
AINES	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
COX	Ciclooxigenase
OMS	Organização Mundial de Saúde

SIGLA	SIGNIFICADO
CID	Classificação Internacional de Doenças
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
KL	Kellgren & Lawrence
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
EVA/VAS	Escala Visual Analógica
ANOVA	Análise de Variância
US	Ultrassonografia
RM	Ressonância Magnética
ATJ	Artroplastia Total de Joelho
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
NNT	Number Needed to Treat / Número Necessário de pacientes para Tratar
CI / IC	Confidence Interval / Intervalo de Confiança
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RR	Risco Relativo
ES	Effect Size / Tamanho Padrão
SMD	Standard Mean Difference / Diferença de Média Padronizada
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation/Neuroestimulação Elétrica Transcutânea
GI	Gastrointestinal
AH	Ácido Hialurônico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
AVD	Atividade de Vida Diária
KSS	Knee Society Score
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
BRA	Bloqueadores de Receptor de Angiotensina
HR	<i>Hazard Ratio</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PES/EEP	<i>Pulsed electrical stimulation</i> / Estimulação Elétrica Pulsada
SMD	Standard Mean Difference
EE	Estimulação Elétrica
EENM	Estimulação Elétrica Neuromuscular
IFC	Corrente Interferencial
NIM	Neuroestimulação Interativa Não-invasiva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
MACTAR	<i>McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire</i>
HAQ	Health Assessment Questionnaire

8. REFERÊNCIAS

1. Bijlsma JW, Knarh K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. Best Practice and Research Clinical Rheumatology. V.21, p59-76, 2007.
2. Organização Mundial de Saúde - OMS. Guidelines for WHO Guidelines. Global Programme on Evidence for Health Policy. Geneva, Switzerland. 2012. [acesso em 10/2015].Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf
3. Projeto Diretrizes AMB e CFM. Sociedade Brasileira de Reumatologia. OA (Artrose): Tratamento. p1-8, 2003 [acesso em: agosto 2015] Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf.
4. Presidência da República (Brasil). Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União de 29 de abril 2011.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Brasília: MS, 2014.108p
6. National Institute for Health and Care Excellence NICE. National Clinical Guideline Centre. Guideline development group/ Clinical guideline CG177. Osteoarthritis - Care and management in adults; 2008 update 2014 [acesso em: Agosto 2015] Disponível em URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
7. Department of Defense (US). Department of Veterans Affairs VA/DoD (US). Clinical Practice Guideline. The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis. VA/DoDEvidence Based Practice. Washington, DC; 2014
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. Bmj. 2008 May 10;336(7652):1049-51.
9. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. Allergy. 2011 May;66(5):588-95
10. Zimmermann IR. Orientações para o uso do GRADE na avaliação das evidências. Abracit: Florianópolis, 2011. 22p.
11. Trevisani VFM, Fidelix, TSA. Como Diagnosticar e Tratar OA. Grupo editorial Moreira Jr. [on line]. 2009, 51-59. [acesso em: Setembro 2015] Disponível em URL: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4193
12. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(Suppl 3):S1-3.
13. Ministério da Previdência Social (Brasil) [homepage na internet] . Previdência Social. AEAT Infologo. Base de Dados Estatísticos de Acidentes do Trabalho. Estatísticas de Acidentes do Trabalho. Acidentes do Trabalho por CID. [acesso em: Dezembro de 2015] Disponível em: <http://www.previdencia.gov.br/dados-abertos/dados-abertos-sst/>

14. Departamento de informática do SUS – DATASUS [homepage na internet]. Informações de Saúde (TABNET); Assistência à saúde; Produção hospitalar; procedimentos; procedimentos hospitalares por local de internação; abrangência Brasil AIH aprovadas por Região/Unidade da Federação e Ano atendimento. Procedimento: 0408050047 ARTROPLASTIA DE JOELHO (NAO CONVENCIONAL), 0408050055 ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO - REVISAO / RECONSTRUCAO, 0408050063 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO, 0408050071 ARTROPLASTIA UNICOMPARTIMENTAL PRIMARIA DO JOELHO [acesso em: outubro de 2015] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
15. Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, Jiranek WA, Berry DJ. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; Vol 97, n 17: 1386-97
16. Iorio R et al: Orthopaedic Surgeon Workforce and Volume Assessment for Total Hip and Knee Replacement in the United States: Preparing for an Epidemic. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1598 – 1605.
17. Harrison TR, Braunwald E. Medicina interna. 15ª ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002.
18. Cimmino MA, Sarzi-Putini P, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, et al. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1Suppl 1):17-23.
19. Bro F, Waldorff FB. Guidelines—let's take a break and then move forward together! *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 2–5
20. Rhinehart E, Goldmann DA, O'Rourke EJ. Adaptation of the Centers for Disease Control guidelines for the prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit in Jakarta, Indonesia. *Am J Med* 1991; 91: 213S–220S.
21. Reddy KS. Implementation of international guidelines on hypertension: the Indian experience. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 693–701.
22. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Inter J for Quality in Health Care* 2006; 18(3): 167-176.
23. AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. Versão em português elaborada sob a coordenação do NATS GHC/DECIT/ MS. [acesso em: Junho de 2015], Disponível em: http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf
24. Schiphof D, de Klerk BM, Koes BW, Bierma-Zeinstra S. Good reliability, questionable validity of 25 different classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008; 61(12):1205-1215
25. LaValley MP, McAlindon TE, Chaisson CE, Levy D, Felson DT. The validity of different definitions of radiographic worsening for longitudinal studies of knee osteoarthritis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001; 54(1):30-39
26. Felson DT, McAlindon TE, Anderson JJ, Naimark A, Weissman BW, Aliabadi P et al. Defining radiographic osteoarthritis for the whole knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1997; 5(4):241-250

27. Kinds MB, Welsing PMJ, Vignon EP, Bijlsma JWJ, Viergever MA, Marijnissen ACA et al. A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011; 19(7):768-778
28. Gunther KP, Sturmer T, Sauerland S, Zeissig I, Sun Y, Kessler S, et al. Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 1998;57(12):717e23.
29. Duncan R, Peat G, Thomas E, Wood L, Hay E, Croft P. Does isolated patella femoral osteoarthritis matter? *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(9):1151e5.
30. Duncan R, Peat G, Thomas E, Wood L, Hay E, Croft P. How do pain and function vary with compartmental distribution and severity of radiographic knee osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(11):1704e7.
31. Duncan R, Peat G, Thomas E, Hay E, McCall I, Croft P. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):86e91.
32. Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):29e37.
33. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RYT, Riyazi N, Rosendaal FR, Nelissen RG et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006; 239(3):811-817
34. Salaffi F, Cavalieri F, Nolli M, Ferraccioli G. Analysis of disability in knee osteoarthritis. Relationship with age and psychological variables but not with radiographic score. *Journal of Rheumatology*. 1991; 18(10):1581-1586
35. Gignac MA, Davis AM, Hawker G, Wright JG, Mahomed N, Fortin PR et al. "What do you expect? You're just getting older": A comparison of perceived osteoarthritis-related and aging-related health experiences in middle- and older-age adults. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 55(6):905-912
36. Sanders C, Donovan J, Dieppe P. The significance and consequences of having painful and disabled joints in older age: co-existing accounts of normal and disrupted biographies. *Sociology of Health and Illness*. 2002; 24(2):227-253
37. Ballantyne PJ, Gignac MA, Hawker GA. A patient-centered perspective on surgery avoidance for hip or knee arthritis: lessons for the future. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 57(1):27-34
38. Hampson SE, Glasgow RE, Zeiss AM. Personal models of osteoarthritis and their relation to self-management activities and quality of life. *Journal of Behavioral Medicine*. 1994; 17(2):143-158
39. Bellamy N: Pain assessment in osteoarthritis: experience with the Tradução do Questionário de Lequesne *Rev Bras Reumatol*, v. 46, n.4, p. 253-260, jul/ago, 2006.
40. Roddy E, Zhang W, Doherty N, Arden NK et al: Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip and knee – the MOVE consensus. *Rheumatology* 44: 67-73, 2005. 23.
41. Lopes AD, Ciconelli RM, Reis FB. Medidas de avaliação de qualidade de vida e estados de saúde em ortopedia. *Rev Bras Ortop*. 2007;42(11/12):355-9.
42. Silva ALP, Demange MK, Gobbi RG, Silva TFC, Pécora JR, Croci AT. Tradução e validação da escala Knee Society Score – KSS para a língua portuguesa. *Acta Ortop Bras*. 2012;20(1): 25-30

43. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Questionário SF-6D Brasil: Modelos de Construção e aplicações em economia da saúde. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(4): 409-14
44. Fernandes MI, Ferraz MB, Ciconelli RM. Tradução e Validação do Questionário de Qualidade de Vida Específico para Osteoartrose (WOMAC) para a Língua Portuguesa. *Revista Paulista de Reumatologia*. 2003; v.2 (3).
45. O'Reilly S, Doherty M. Lifestyle changes in the management of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:559e68.
46. American Association of Clinical Endocrinologists & American College of Endocrinology. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. *Endoc Prac* 1998;4:297-330. Disponível em: <http://www.aace.com/clin/guidelines/obesityguide.pdf>
47. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(4):433-439
48. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The arthritis, diet, and activity promotion trial (ADAPT). *Arthritis Rheum*. May 2004;50(5):1501-1510.
49. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: The treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis Cartilage*. Jan 2005;13(1):20-27.
50. De Jong OR, Hopman-Rock M, Tak EC. An implementation study of two evidence-based exercise and health education programmes for older adults with osteoarthritis of the knee and hip. *Health Education Research*. 2004; 19(3):316-325
51. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L et al. Meta-analysis: Chronic disease self-management programs for older adults. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 143(6):427-438+I32 PubMed PMID: 16172441.
52. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. *Arthritis Care and Research*. 1996; 9(4):292-301
53. Elwyn G, Edwards A, Kinnersley P. Shared decision-making in primary care: the neglected second half of the consultation. *British Journal of General Practice*. 1999; 49(443):477-482
54. Wallis JA, Taylor NF. Pre-operative interventions (non-surgical and non-pharmacological) for patients with hip or knee osteoarthritis awaiting joint replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 19 (2011) 1381-1395.
55. Gay C, Chabaud A, Guille E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.02.005>
56. Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJM, Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilization each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* 2011 Vol. 57

57. Iversen MD. Rehabilitation Interventions for Pain and Disability in Osteoarthritis A review of interventions including exercise, manual techniques, and assistive devices. *AJN* March 2012. Vol. 112, No. 3
58. French HP, Brennan A, White B, Cusack T. Manual therapy for osteoarthritis of the hip or knee - a systematic review. *Man Ther*, v. 16, n. 2, p. 109-17, Apr 2011. ISSN 1356- 689x.
59. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan J L, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *Br J Sports Med* 2014;48:1579. doi:10.1136/bjsports-2014-5555rep
60. ATACP. Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists. 2016. Disponível em: < <http://www.wcpt.org/apti/terminology> >. Acesso em: 05 de janeiro de 2016.
61. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 3, p. Cd005523, 2016. ISSN 1361-6137.
62. Barker AL, Talevski J, Morello RT, Brand CA, Rahmann AE, Urquhart DM. Effectiveness of aquatic exercise for musculoskeletal conditions: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 95, n. 9, p. 1776-86, Sep 2014. ISSN 0003-9993.
63. Waller B, Ogonowska-Slodownik A, Vitor M, Lambeck J, Daly D, Kujala UM, et al. Effect of therapeutic aquatic exercise on symptoms and function associated with lower limb osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Phys Ther*, v. 94, n. 10, p. 1383-95, Oct 2014. ISSN 0031-9023.
64. Shengelia R, Samantha J P, Ballin M, George T, Reid MC. Complementary therapies for osteoarthritis: are they effective? *Pain Manag Nurs*, v. 14, n. 4, p. e274-88, Dec 2013. ISSN 1524-9042.
65. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 1, p. Cd001977, 2010. ISSN 1361-6137.
66. Zeng, C, Li H, Yang T, Deng ZH, Yang Y, Zhang Y, et al. Electrical stimulation for pain relief in knee osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, v. 23, n. 2, p. 189-202, Feb 2015. ISSN 1063-4584.
67. Corbett M S, Rice SJ, Madurasinghe V, Slack R, Fayter DA, Harden M, et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, v. 21, n. 9, p. 1290-8, Sep 2013. ISSN 1063-4584.
68. Chen LX, Zhou ZR, Li YL, Ning GZ, Li Y, Wang XB, et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients With Knee Osteoarthritis: Evidence From Randomized-controlled Trials. *Clin J Pain*, v. 32, n. 2, p. 146-54, Feb 2016. ISSN 0749-8047.
69. Cherian JJ, Jauregui JJ, Leichter AK, Elmallah RK, Bhav A, Mont MA. The effects of various physical non-operative modalities on the pain in osteoarthritis of the knee. *Bone Joint J*, v. 98-b, n. 1 Suppl A, p. 89-94, Jan 2016.
70. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC*

- Musculoskelet Disord, v. 8, p. 51, 2007. ISSN 1471-2474.
71. Watson, T. Electrotherapy: evidence-based practice. Elsevier Health Sciences UK, 2008. ISBN 9780702039836.
 72. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev, n. 1, p. Cd003132, 2010. ISSN 1361-6137.
 73. Zeng C, Li H, Yang T, Deng ZH, Yang Y, Zhang Y, et al. . Effectiveness of continuous and pulsed ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage, v. 22, n. 8, p. 1090-9, Aug 2014. ISSN 1063-4584.
 74. Zhang C, Xie Y, Luo X, Ji Q, Lu C, He C et al. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil, Oct 8 2015. ISSN 1477-0873 (Electronic) 0269-2155 (Linking).
 75. Wang SY, Olson-Kellogg B, Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Kane RL. Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis: a systematic review. Ann Intern Med, v. 157, n. 9, p. 632-44, Nov 6 2012. ISSN 0003-4819.
 76. Loyola-Sanchez A, Richardson J, Macyntire NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage, v. 18, n. 9, p. 1117-26, Sep 2010. ISSN 1063-4584.
 77. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; Issue 1:CD004257. DOI:10.1002/14651858.CD004257.pub2
 78. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2004; 329(7461):324
 79. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: A systematic literature review. J Rheumatol. Jun 2010;37(6):1236-1243.
 80. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults(Review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
 81. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte J, Anderson T, Levy M, Shapiro S, Young NS. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. Am. J. Hematol. 2006; 81:65–67.
 82. Amerschlack N, Maluf E, Pasquini R, Eluf-Neto J, Moreira FR, Cavalcanti AB, Okano IR, Falcão RP, Pita MT, Logetto SR, Rosenfeld LG, Lorand-Matze IGH. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The LATIN study. São Paulo med J. 2005; 123 (3): 101-4.
 83. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (The Boston Study)- Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. JAMA, 256:1749-1757, 1986. In ANVISA. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona (Relatório Final) Brasília; 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatorioidipirona2.pdf>
 84. ANVISA. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona (Relatório Final). Brasília; 2001. Disponível em:

- <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatorioidipirona2.pdf>
85. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. Dec 2005;42(6):1364-1372.
 86. Zhang W, A Jones, M Doherty. Does paracetamol reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–907. doi: 10.1136/ard.2003.018531
 87. Baigent C, Bhala N, Emberson J, Halls H, Holland L, Merhi A, Wilson K. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894): 769–779. PMC3778977. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
 88. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:c7086.
 89. Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448.e27-36.
 90. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. *Comparative Effectiveness Reviews*, No. 38. Report No. 11-eHC076-EF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
 91. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India*. Aug 2004;52:632-640.
 92. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. May 31 1999;106(5b):13s-24s.
 93. Schneider V, Linda E, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis. vol.164, n.9 *Am J of Epidemiology*, 2006.
 94. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The class study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *Jama*. Sep 13 2000;284(10):1247-1255
 95. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor crônica. In MS(Brasil), SAS. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Brasília :Ministério da Saúde, 2014. 195-219p.
 96. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for Osteoarthritis (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009.
 97. Gana TJ1, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, Vorsanger GJ. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jul;22(7):1391-401. PMID: 16834838 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 98. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
 99. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ et al. Effects of

- glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *The BMJ*. 2010;341:c4675. doi:10.1136/bmj.c4675.
100. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: a systematic review. Investigation performed at Stanford University, Redwood City, California, USA. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 3(5), 2325967115581163 DOI: 10.1177/2325967115581163.
 101. Bellamy N, Bourne R, Campbell J, Wells G. Intra-articular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 2:CD005328. DOI:10.1002/14651858.CD005328.pub2.
 102. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
 103. Prieto JG, Pulido MM, Zapico J, Molina AJ, Gimeno M, Coronel P, et al. Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behavior, mechanical and chemical degradation. *Int J Biol Macromol*. 2005;35(1-2):43-9
 104. Rezende MU, Campos GC. Viscosuplementação. *Rev Bras Ortop*. 2012;47(2):160-4
 105. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Hílano G-F 20 para o tratamento da OA de joelho. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –XX. Brasília: MS Julho, 2014.
 106. Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013 Jan. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767581/>
 107. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 Aug 7 [cited 2014 Apr 25];157(3):180–91. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22868835>
 108. Colen S, Van den Bekerom MP, Mulier M and Haverkamp D: Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs* 26: 257-268, 2012.
 109. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Oct 14 43(5):593– 9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216297>
 110. Ishijima MI, Toshitaka N, Katsuji S, Kunihiro H, Hiraku K, Satoshi S, et al. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:R18. Acesso em: <http://arthritis-research.com/content/16/1/R18>.
 111. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee

- osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009; 61(12):1704–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19950318>
112. Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 9.2 (2015): 493–500. PMC. Web. 2 Mar. 2016.
 113. Cox F, Stevenson F, and Britten N. A systematic review of communication between patients and healthcare professionals about medicine taking and prescribing. London. Medicines Partnership, 2004
 114. Herzog W, Longino D. The role of muscles in joint degeneration and osteoarthritis. *Journal of Biomechanics*. Canadá, v.40, p.S54-S63, set. 2007.
 115. Lewek M, Rudolph K, Snyder-Mackler L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*. Estados Unidos, v.22, p.110-5, 2004.
 116. Dejour D, Dejour H. Le traitement chirurgical de la gonarthrose. *La Revue du Rhumatisme*. França, v.67, n.3, p. 189-95, 2000.
 117. Santaguida PL, et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg*, Vol. 51, No. 6, December 2008.
 118. Scuderi GR, Insall JN, Windsor RE. Survivorship of cemented knee replacements. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:798-803.
 119. Campbell, W. C. *Operative Orthopaedics*. Vol.1. 9ªed. Ed. S Terry Canale;1998.
 120. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF- 6D Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, 2011; 16(7):3103-3110
 121. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(2):81-88
 122. Kalunian KC, Moreland LW, Klashman DJ. Visually-guided irrigation in patients with early knee osteoarthritis: a multicenter randomized, controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000; 8(6):412-418
 123. Cheung KW, Chung SL, Chung KY, Chiu KH. Patient perception and knowledge on total joint replacement surgery. *Hong Kong Medical Journal*. 2013; 19(1):33-37
 124. Demierre M, Castela E, Piot-Ziegler C. The long and painful path towards arthroplasty: a qualitative study. *Journal of Health Psychology*. 2011; 16(4):549-560
 125. Hudak PL, Clark JP, Hawker GA, Coyte PC, Mahomed NN, Kreder HJ et al. "You're perfect for the procedure! Why don't you want it?" Elderly arthritis patients' unwillingness to consider total joint arthroplasty surgery: a qualitative study. *Medical Decision Making*. 2002; 22(3):272-278
 126. Karlson EW, Daltroy LH, Liang MH, Eaton HE, Katz JN. Gender differences in patient preferences may underlie differential utilization of elective surgery. *American Journal of Medicine*. 1997; 102(6):524-530

APÊNDICE A

GRUPO DESENVOLVEDOR E DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

GRUPO ELABORADOR

Os membros do grupo elaborador declaram não possuir vínculos ou patrocínios que possam ser incluídos como conflitos de interesse no desenvolvimento destas Diretrizes.

Quenia Cristina Persiliana Dias: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Grasiela Martins da Silva: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Cristiane Rocha de Oliveira: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia; Cirurgião do Centro de Atenção Especializada do Joelho. Professor Adjunto de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal Fluminense.

Dângelo José de Andrade Alexandre: Fisioterapeuta, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Unidade de Reabilitação do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

David Martins: Bacharel em Ciência da computação. Celetista formal do Ministério da Saúde, lotado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como Desenvolvedor de sistemas.

Letícia Provenzano: Bibliotecária, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada na Biblioteca do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Carlos Saldanha: Bibliotecário, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Biblioteca do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

GRUPO CONSULTOR:

Airton Tetelbom Stein: Médico, Coordenador do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição, Professor Titular de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Professor Adjunto do Curso de Pós-graduação de Promoção de Saúde da Universidade Luterana do Brasil. É membro do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA e da ULBRA. Conselheiro do CREMERS. É coordenador do grupo de trabalho de métodos da REBRATS.

Márcio Curi Rondinelli: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, chefe do serviço de Clínica da Dor do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Versão preliminar

APÊNDICE B

METODOLOGIA DETALHADA

Em novembro de 2014, o NATS do INTO, em parceria com o Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva (CEPESC), encaminhou proposta para carta acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) na qual eram sugeridos produtos como Pareceres Técnicos Científicos (PTC) e PCDT.

Buscando readequar a proposta para melhor atender as reais necessidades do SUS, em reunião realizada em 18/03/2015 entre a direção do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e a direção do INTO, ficaram definidas as alterações dos principais produtos da Carta Acordo BR/LOA/1500003 – CEPESC/ INTO, sendo aprovados e validados junto a OPAS em abril de 2015, nos quais se encontram as Diretrizes para tratamento não cirúrgico da OA de joelho.

Apesar de terem sido elaboradas, em 2003, diretrizes para tratamento não cirúrgico da OA² pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) através do Projeto Diretrizes, por iniciativa da AMB e CFM, algumas perguntas em saúde não foram abordadas e já se faz necessária a atualização de suas recomendações.

O método ADAPTE foi utilizado para adaptação das diretrizes internacionais encontradas para o contexto cultural e organizacional brasileiro.

O processo de adaptação consiste em três fases principais: fase da configuração; fase da adaptação e fase da finalização.

1) FASE DE CONFIGURAÇÃO

Para a fase de configuração, onde o objetivo é preparar os recursos financeiros, materiais e humanos, foi realizado edital para seleção de bolsistas de pesquisa através do Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva (CEPESC).

1.1) EDITAL

O edital foi publicado em junho de 2015, com previsão de contratação de 17 bolsistas. Os valores das bolsas foram escalonados de acordo com a experiência profissional,

perfil, requisitos e atividades a serem realizada por cada bolsista. A seleção dos candidatos foi realizada por meio de análise do Curriculum Lattes e de entrevista presencial.

Os contratos foram firmados mediante a apresentação da documentação requerida e de acordo com a necessidade do coordenador do grupo executor da Carta Acordo para execução do projeto.

1.2) PERFIL DA EQUIPE SELECIONADA

A equipe selecionada para elaboração das Diretrizes e demais produtos da Carta Acordo foi composta por técnicos de nível superior com experiência na utilização de ferramentas metodológicas em pesquisa e avaliação de tecnologias em saúde; médicos ortopedistas especialistas, fisioterapeuta, bibliotecários e desenvolvedores de sistema e tecnologia da informação.

2) FASE DA ADAPTAÇÃO

2.1) DEFINIR O ESCOPO DAS DIRETRIZES

Para definição da população a ser assistida pela diretriz foi realizada reunião como grupo elaborador onde se determinou que esta seria composta por pacientes adultos, portadores de OA, que apresentem gonartrose de joelho caracterizada pela presença de dor persistente, rigidez e diminuição da função nesta articulação.

Dentro deste escopo estariam assistidos pelas Diretrizes pacientes que apresentem diagnóstico conforme um dos seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID):

Código da CID-10	Descrição
M17	Gonartrose (artrose do joelho)
M17.0	Gonartrose primária bilateral
M17.1	Outras gonartroses primárias
M17.2	Gonartrose pós-traumática bilateral
M17.3	Outras gonartroses pós-traumática
M17.4	Outras gonartroses secundárias bilaterais

Código da CID-10	Descrição
M17.5	Outras gonartroses secundárias
M17.9	Gonartrose não especificada

Também foi definido pelo grupo elaborador que as diretrizes contemplariam a conduta de investigação diagnóstica da OA de joelho; as opções terapêuticas farmacológicas, fisioterápicas e complementares; além da avaliação do paciente até o momento da indicação da cirurgia de artroplastia, não abordando, propriamente, o tratamento cirúrgico, mas a preparação e referência para o mesmo.

Assim, os desfechos clínicos a serem alcançados foram determinados pelo grupo elaborador foram: **controle da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida.**

2.2) ELABORAÇÃO DAS QUESTÕES EM SAÚDE

As perguntas em saúde, ou questões-chaves, determinadas pelo grupo elaborador visaram a abranger os aspectos relevantes em cinco itens (PIPDS):

População acometida por OA de joelho; Intervenções (diagnósticos; tratamentos);

Profissionais para os quais as Diretrizes estão direcionadas;

Desfechos esperados (controle da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida);

Sistema de Saúde no qual as Diretrizes serão implementadas: SUS.

QUESTÕES EM SAÚDE
1) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a radiografia com ou sem carga é necessária para o diagnóstico de OA desta articulação?
2) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação?
3) Em pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do joelho, são necessários exames laboratoriais para o diagnóstico de OA desta articulação?
4) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quais os tratamentos não farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, diminuição da rigidez articular e melhora da qualidade de vida do paciente?
5) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quais os tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, diminuição da rigidez articular, e melhora da qualidade de vida do paciente?
6) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, quando a artroplastia parcial

QUESTÕES EM SAÚDE

outotal é indicada para redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida do paciente?

7) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho quais estratégias podem ser adotadas no acompanhamento durante o tratamento conservador?

8) Em pacientes adultos com diagnóstico de OA de joelho, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento conservador?

2.3) ESTRATÉGIA DE BUSCA DE DIRETRIZES

A estratégia de pesquisa de diretrizes em sites de repositórios nacionais e internacionais foi realizada entre os meses de junho e julho de 2015.

Para busca nos sites foram utilizados os termos: *osteoarthritis; knee; kneeosteoarthritis; gonarthrosis; arthroplasty; replacement; OAs; artrose; joelho guideline* [publication type] OR *practice guideline* [publication type] OR *recommendation**[Title] OR *standard**[Title] OR *guideline**[Title] and *arthrosis and knee*

2.4) REPOSITÓRIOS DE DIRETRIZES UTILIZADOS

SITES DE DIRETRIZES	URL
Agency for Healthcare Research and Quality – Nacional Guidelines Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov/
National Institute of Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/guidance
World Health Organization WHO	http://www.who.int/publications/guidelines/en/
National Health and Medical Research Council (Austrália)	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
The Royal Australian College of General Practitioners (Austrália)	http://www.racgp.org.au/
Guideline International Network	www.g-i-n.net
Healthcare Improvement Scotland (Escócia)	http://www.sign.ac.uk/
Guías de Práctica Clínica da Espanha (guiasalud)	http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=3f6f479139e42f5b6265b2b8f47a
Guías do Ministério da Saúde da Colômbia	gpc.minsalud.gov.co/
Guías de Práctica Clínica do México	http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogo
Canadian Medical Association	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines_more/

2.5) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram definidos como critérios de inclusão, diretrizes:

- desenvolvidas com rigor metodológico e baseadas em evidências;
- que estejam condizentes com o escopo destas Diretrizes;
- que tenham alcançado até 70% de qualificação e aprovação no instrumento de avaliação AGREE II.

Foram definidos como critérios de exclusão, diretrizes:

- elaboradas por adaptação de diretrizes-fonte;
- nas quais incluam em seu escopo a população de artrites reumatóide, séptica, psoriásica e gota.
- nas quais as recomendações estejam majoritariamente baseadas por consenso ou opinião de especialistas.

2.6) DIRETRIZES INCLUÍDAS E EXCLUÍDAS APÓS BUSCA SISTEMÁTICA

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, duas diretrizes sobre tratamento não cirúrgico da OA foram incluídas para avaliação do grupo elaborador.

Diretrizes incluídas

1. NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults / Clinical guideline CG177; publicada em 2008 e revisada em 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
2. VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA), publicada em 2014. <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>

Diretrizes excluídas

1. The Royal Australian College of General Practitioners/ Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis, publicada em Julho 2009.
2. Sociedade Brasileira de Reumatologia / OA (Artrose): Tratamento. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, publicada em

Setembro de 2003.

3. Treatment of Osteoarthritis of the Knee / Evidence-Based Guideline 2nd Edition. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors, publicada em 2008 e atualizada em 2013.

2.7) AVALIAÇÃO DAS DIRETRIZES INCLUÍDAS

O instrumento AGREE II foi desenvolvido para abordar a variabilidade na qualidade de diretrizes. É uma ferramenta que avalia o rigor metodológico e transparência com que uma diretriz clínica é desenvolvida.

Para a avaliação das diretrizes incluídas, os componentes do grupo elaborador foram cadastrados no My AGREE plus onde puderam graduar, de forma individual e independente, cada um dos 23 itens-chave organizados nos 06 domínios da ferramenta. Ao final, cada avaliador respondeu aos dois itens de classificação global para recomendação do uso e da adaptação.

Resultado da avaliação AGREE II

Diretriz	Domínio						TOTAL	Recomendação
	1	2	3	4	5	6		
NICE	93%	87%	92%	96%	87%	93%	91,3	Sim: 75% Sim com modificações:25%
VA/DoD	99%	79%	87%	97%	66%	75%		Sim: 50% Sim com modificações:50%

NOTA:

Nota: Conforme consta no Relatório de Recomendação nº 340/2018, estas Diretrizes recomendavam prescrição concomitante de protetor gástrico – cloridrato de ranitidina (comprimido 150 mg duas vezes ao dia) ou omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum) – para pacientes que requeiram tratamento com AINE oral por mais de 5 dias e pacientes com história pregressa de eventos gastrointestinais. Contudo, uma vez que a ranitidina foi excluída do Sistema único de Saúde (Portaria SCTIE/MS nº 76 de 29/12/2021), a recomendação deste medicamento foi suprimida do texto.

APÊNDICE C

SF-6D adaptado para língua portuguesa-Brasil (versão 2002)¹²⁹

Instruções: Estas informações nos manterão cientes de como você se sente e quanto é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Por favor, marque para cada questão o item que mais se aproxima da maneira como se sente. Se estiver em dúvida de como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

Capacidade Funcional

1. Sua saúde não dificulta que você faça atividades vigorosas
2. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades vigorosas
3. Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades moderadas
4. Sua saúde dificulta muito que você faça atividades moderadas
5. Sua saúde dificulta um pouco para você tomar banho ou vestir-se
6. Sua saúde dificulta muito para você tomar banho ou vestir-se

Limitação Global

1. Você não teve problemas com o seu trabalho ou alguma outra atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou algum problema emocional
2. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física
3. Você realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional
4. Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como consequência de sua saúde física e realizou menos tarefas do que você gostaria como consequência de algum problema emocional

Aspectos Sociais

1. Sua saúde física ou problemas emocionais não interferiram em suas atividades sociais em nenhuma parte do tempo
2. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em uma pequena parte do tempo
3. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais em alguma parte do tempo
4. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais na maior parte do tempo
5. Sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais todo o tempo

Dor

1. Você não teve nenhuma dor no corpo
2. Você teve dor, mas a dor não interferiu de maneira alguma em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
3. Você teve dor que interferiu um pouco em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)

4. Você teve dor que interferiu moderadamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
5. Você teve dor que interferiu bastante em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)
6. Você teve dor que interferiu extremamente em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)

Saúde Mental

1. Você nunca tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida
2. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em uma pequena parte do tempo
3. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida na maior parte do tempo
5. Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida todo o tempo

Vitalidade

1. Você tem se sentido com muita energia todo o tempo
2. Você tem se sentido com muita energia na maior parte do tempo
3. Você tem se sentido com muita energia em alguma parte do tempo
4. Você tem se sentido com muita energia em uma pequena parte do tempo

Você tem se sentido com muita energia nunca

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA OSTEOARTRITE DE QUADRIL

APRESENTAÇÃO

A osteoartrite (OA) é definida como uma síndrome clínica, lentamente progressiva, caracterizada pela presença de dor nas articulações acompanhada de diferentes níveis de limitação funcional e com consequente redução da qualidade de vida. É a forma mais comum de artrite e uma das principais causas de dor e de incapacidade em todo o mundo.¹

Em 2003, através do Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta entre a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), foi desenvolvida uma diretriz brasileira para Osteoartrite (artrose) com autoria da Sociedade Brasileira de Reumatologia.²

O Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A elaboração de novos PCDT, assim como suas atualizações, baseadas em evidências científicas, podem ser demandadas pela CONITEC às instituições parceiras, cabendo a esta Comissão acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas.^{3,4}

Diretamente vinculado ao Ministério da Saúde (MS), o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), centro de referência no tratamento de doenças do aparelho locomotor e traumas ortopédicos de média e alta complexidade, é também uma instituição parceira da CONITEC desde 2012, recebendo, em 2015, demanda para elaboração das Diretrizes para tratamento não cirúrgico da OA de quadril.

Através do seu Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), o INTO desenvolveu estas Diretrizes utilizando as Diretrizes metodológicas do MS para o uso de ferramentas de adaptação de diretrizes clínicas já existentes, ADAPTE.⁵

Após as etapas de busca e avaliação da qualidade metodológica, duas diretrizes sobre OA foram selecionadas para o processo de adaptação: *NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults / Clinical guideline CG177*;¹ publicada em 2008 e revisada em 2014, além do *VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA)*,⁶ publicada em 2014. As recomendações destas diretrizes foram discutidas pelos especialistas que participaram do grupo elaborador, de acordo com as questões de saúde determinadas como relevantes ao tratamento não cirúrgico, que pode ser dispensado na atenção básica, bem como no acompanhamento ambulatorial, aos pacientes com OA de quadril. Todas as recomendações das diretrizes-fonte estão classificadas, de acordo com a força de recomendação e nível de evidência estabelecidos pela metodologia usada em cada diretriz, como demonstram os quadros nas páginas 18 e 19. As informações adicionais sobre as evidências podem ser encontradas nas versões ampliadas utilizadas para esta adaptação disponíveis em:

- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
- <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>.

Para decidir sobre a força de cada recomendação adaptada nestas Diretrizes os especialistas do grupo elaborador utilizaram os quatro fatores determinantes do sistema GRADE ^{7,8,9} como resume o quadro a seguir:

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO - SISTEMA GRADE

DECISÃO SOBRE A FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	
Fatores	Decisão
Há incerteza sobre o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis? (desconsiderando os custos)	SIM () NÃO ()
A qualidade das evidências é Baixa ou Muito Baixa?	SIM () NÃO ()
Há uma provável variabilidade na adesão à recomendação?	SIM () NÃO ()
Há incerteza sobre os benefícios compensarem os custos de implementação?	SIM () NÃO ()
Força da recomendação*	Forte () Fraca()

* Quanto maior a frequência da resposta "SIM", mais fraca a recomendação.

Adaptação do modelo de tabela sobre fatores determinantes da força da recomendação do sistema GRADE por Zimmermann, 2011.

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES

O resumo das recomendações destas Diretrizes encontra-se no quadro a seguir:

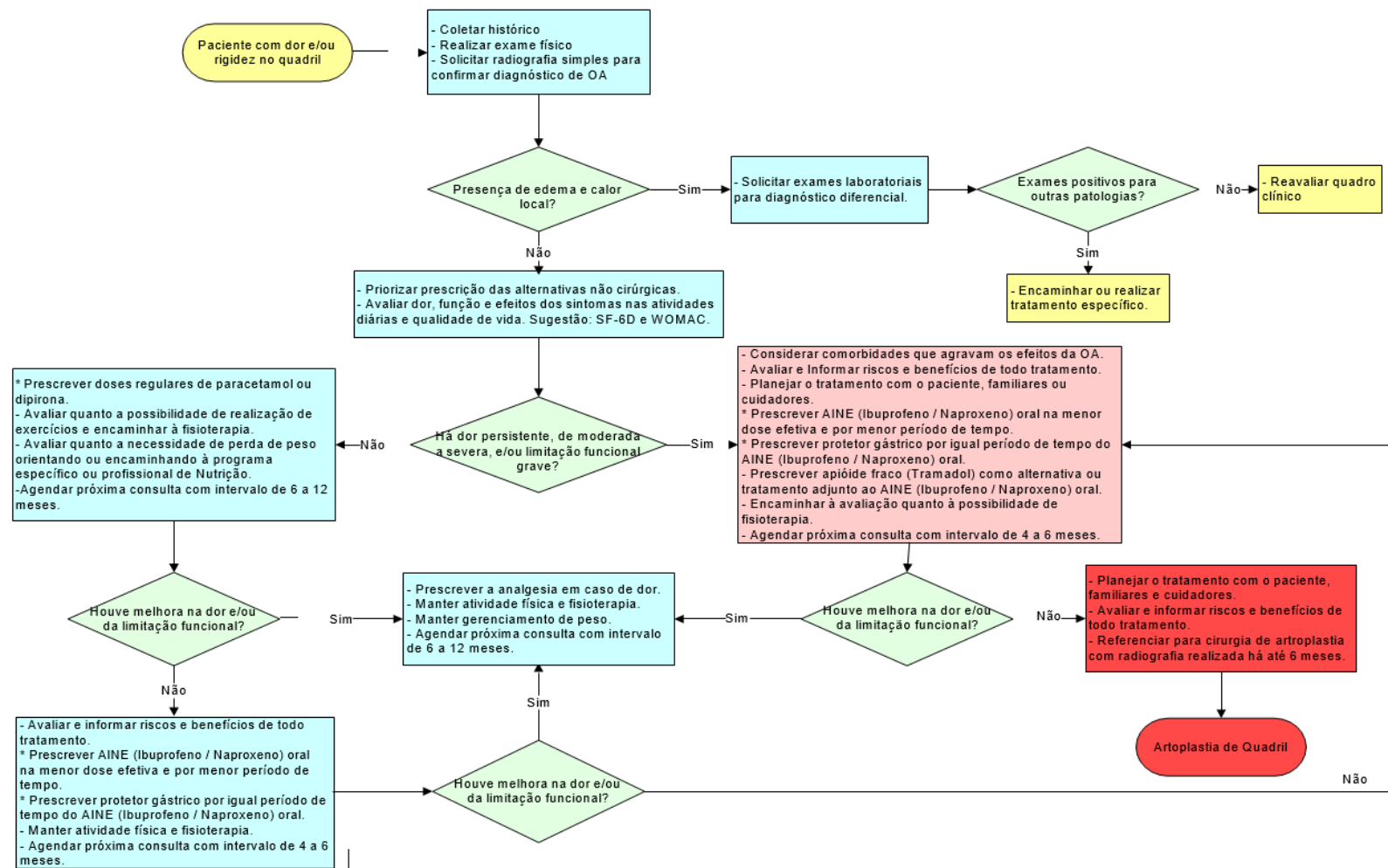
TÓPICO	RECOMENDAÇÕES	FORÇA
Diagnóstico clínico e por imagem	1. Recomendamos coletar histórico e realizar exame físico em todos os pacientes que relatem dor e/ou rigidez matinal da articulação do quadril com ênfase no exame musculoesquelético.	Forte
	2. Recomendamos solicitar radiografia ântero-posterior (AP) para confirmar o diagnóstico clínico de OA de quadril.	Forte
	3. Não recomendamos a ultrassonografia para diagnóstico; confirmação de diagnóstico ou manejo do tratamento da OA de quadril.	Forte
	4. Não recomendamos a ressonância magnética para diagnóstico; confirmação de diagnóstico ou manejo do tratamento da OA de quadril.	Forte
	5. Não recomendados exames laboratoriais para o diagnóstico da OA de quadril, porém estes podem ser solicitados para diagnóstico diferencial ou adicional de outras patologias quando o paciente apresenta dor e/ou rigidez da articulação com rápida piora destes sintomas, juntamente com os “sinais de alerta”.	Forte
Decisão do tratamento	6. Recomendamos que os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) considerem as comorbidades que coexistam com a OA quando na elaboração de um plano de tratamento	Forte
	7. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem apresentar para o paciente com OA de quadril os riscos e benefícios das opções de tratamento, considerando as comorbidades, de forma clara e com certificação de que as informações foram compreendidas.	Forte
	8. O médico ortopedista deve priorizar a prescrição das principais alternativas não cirúrgicas para pacientes com OA de quadril.	Forte
	9. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem avaliar o efeito da OA de quadril nas atividades diárias, qualidade de vida, ocupação, humor e relacionamento do paciente para adequação da proposta terapêutica. Os instrumentos SF-6D, WOMAC e/ou HHS são sugeridos para esta avaliação.	Forte
	10. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) podem basear a orientação e prescrição de qualquer intervenção para o tratamento do paciente com OA de quadril na avaliação dos resultados encontrados, análise dos riscos e benefícios, severidade da dor, funcionalidade, preferência e recursos disponíveis.	Fraca
	11. Os profissionais de saúde (médico ortopedista,	Fraca

TÓPICO	RECOMENDAÇÕES	FORÇA
	enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) podem considerar como parte do tratamento da OA de quadril a abordagem sobre opções de lazer e trabalho, tanto a curto como a longo prazo, além de orientações sobre ajustes na moradia e local de trabalho.	
	12. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) podem considerar que o tratamento da OA de quadril deve ser planejado com o paciente, cônjuge, familiares ou cuidadores, aplicando princípios da decisão compartilhada.	Fraca
Abordagem Fisioterápica	13. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem avaliar, orientar e/ou referenciar os pacientes com OA de quadril para avaliação quanto à possibilidade de realização de exercícios físicos.	Forte
	14. Os profissionais de saúde (médico ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) devem promover mudanças comportamentais e compactuar estratégias contínuas e individualizadas de autogestão do tratamento junto aos pacientes com OA de quadril, especialmente a realização de exercícios físicos e a perda ou manutenção de peso corporal, certificando-se de que as metas foram devidamente atingidas.	Forte
	15. Sugerimos que o fisioterapeuta considere o uso de terapia manual para a redução da dor, melhora da função e qualidade de vida para pacientes com OA de quadril.	Forte
	16. O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de quadril quanto à possibilidade de realização de fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível tal modalidade na rede local.	Fraca
	17. O médico ortopedista e/ou fisioterapeuta deve avaliar e orientar os pacientes com OA de quadril quanto à possibilidade de realização regular de exercícios terapêuticos em solo, sob supervisão, de alta ou baixa intensidades, de forma a aumentar ou manter a força muscular, capacidade aeróbica, amplitude de movimento e saúde geral.	Forte
	18. Em pacientes com OA de quadril, a evidência é insuficiente para recomendar a acupuntura para redução da dor e melhora da função.	Forte
Abordagem Farmacológica	19. Recomendamos prescrever doses regulares (comprimido de 500 ou 1000 mg com intervalos de 6 a 8 horas) de paracetamol como primeira linha de tratamento da dor para pacientes com OA de quadril.	Forte
	20. Recomendamos assegurar que os pacientes não recebam mais que 4 g de paracetamol diariamente.	Forte
	21. Recomendamos prescrever doses regulares de dipirona (comprimido de 500 ou 1000 mg com intervalos de 6 horas) como alternativa de primeira linha de tratamento da dor dos pacientes com OA de quadril de acordo com a resposta	Forte

TÓPICO	RECOMENDAÇÕES	FORÇA
	terapêutica e preferência de cada paciente.	
	22. Recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo ibuprofeno (comprimido de 400 mg com intervalo de 6 a 8 horas) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor no paciente com OA de quadril.	Forte
	23. Para paciente com OA de quadril que apresente risco de evento cardiovascular recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo naproxeno (comprimido de 250 a 500 mg duas vezes ao dia) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor.	Forte
	24. Recomendamos a avaliação prévia apropriada e monitoramento contínuo dos fatores de risco para doença cardiovascular, gastrointestinal ou renal para pacientes com OA de quadril que requeiram tratamento com AINE oral.	Forte
	25. Recomendamos a prescrição com a menor dose do AINE oral escolhido e por menor período de tempo possível durante a fase aguda da dor nos pacientes com OA de quadril.	Forte
	26. Recomendamos avaliar o balanço entre benefício e potencial dano ao prescrever AINE oral para pacientes que apresentem risco ou diagnóstico de doença cardiovascular, gastrointestinal ou renal.	Forte
	27. Recomendamos prescrição concomitante de omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum) para pacientes que requeiram tratamento com AINE oral por mais de 5 dias e pacientes com história pregressa de eventos gastrointestinais.	Forte
	28. Para pacientes com OA de quadril que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomendamos manter prescrição de paracetamol ou dipirona evitando prescrever um AINE (não seletivo ou seletivo).	Forte
	29. Para paciente com OA de quadril com dor persistente de moderada a intensa e que apresente contraindicações ou eventos adversos intoleráveis às terapias com AINE deve ser prescrito opioide fraco como alternativa ou adjunto ao tratamento analgésico por curto período de dor aguda.	Forte
	30. Não recomendamos as injeções intra-articulares de corticosteroides para controle da dor ou melhora da função em pacientes com OA de quadril.	Forte
Acompanhamento do paciente	31. Não recomendamos injeções intra-articulares de hialuronidase (ácido hialurônico) para controle da dor ou melhora da função em pacientes com OA de quadril.	Forte
	32. Sugerimos que pacientes com sintomas de OA de quadril passem por consultas regulares. O prazo para as consultas deve ser acordado com o paciente.	Fraca
	33. Sugerimos a realização de no mínimo 02 consultas anuais para pacientes com OA de quadril que apresentem:	Fraca

TÓPICO	RECOMENDAÇÕES	FORÇA
	outra articulação sintomática além do quadril; uma comorbidade e/ou que façam uso de mais de um medicamento.	
	34. Sugerimos incluir nas consultas para o paciente com OA de quadril esclarecimentos sobre: sua patologia e condição; a terapêutica proposta e quaisquer outras preocupações, além das possibilidades de acesso aos serviços de saúde.	Fraca
Indicação cirúrgica	35. O médico ortopedista pode assegurar que as principais opções de tratamento conservador foram oferecidas ao paciente antes da recomendação da artroplastia de quadril.	Fraca
	36. O médico ortopedista pode encaminhar para cirurgia de artroplastia os pacientes com OA de quadril que apresentem sintomas com substancial impacto na qualidade de vida e que não estejam se beneficiando do tratamento não cirúrgico, antes que se estabeleçam total limitação e dor severa.	Fraca
	37. O médico ortopedista pode fundamentar a indicação da artroplastia através dos resultados das avaliações realizadas junto ao paciente, preferencialmente, através dos instrumentos específicos e genéricos.	Fraca
	38. Fatores prognósticos específicos relacionados ao paciente incluindo idade, sexo, comorbidades e obesidade, não podem ser barreiras para o encaminhamento à cirurgia de artroplastia.	Fraca
	39. Quando discutido com o paciente a possibilidade da cirurgia de artroplastia o médico ortopedista pode fornecer informações sobre: benefícios e riscos do procedimento cirúrgico; recuperação e reabilitação necessária após cirurgia; além de como o acesso ao nível terciário de saúde e serviços de reabilitação está organizado em sua área local.	Fraca
	40. Para paciente com OA de quadril com indicação para cirurgia de artroplastia, pode ser solicitada radiografia simples quando agendada a consulta de preparação cirúrgica para até 06 meses.	Fraca
	41. Artroscopia, debridamento ou limpeza artroscópica não são recomendadas como parte de tratamento da OA no quadril.	Fraca

ALGORITMO DE TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA OA DE QUADRIL



INTRODUÇÃO

Sendo a principal causa de dor em idosos e a mais comum das doenças articulares, a OA resulta em aumento da incapacidade física que, por sua vez, aumenta o risco de mortalidade por qualquer outra causa. Além disso, está relacionada ao aumento de custos diretos e indiretos como consequência da morbidade e incapacidade, representando uma das doenças de grande impacto econômico.¹⁰

Considerada uma síndrome articular composta por dor e rigidez, a OA nem sempre corresponde às alterações estruturais anormais visualizadas em radiografias da articulação. Mesmo com técnica de imagem mais sensível, como a ressonância magnética, pela qual as anormalidades estruturais mais frequentes podem ser detectadas, tais achados podem não se traduzir em quadro clínico.^{1,11} Assim, é difícil determinar a exata incidência e prevalência da OA. Um estudo de avaliação de mortalidade e incapacidade por doenças, promovido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e parcerias, com projeção para 2020¹² estimou que cerca de 10% dos homens e 18% das mulheres sofrem de OA sintomática a partir dos 60 anos.

As articulações periféricas mais comumente afetadas pela OA são os joelhos, quadris e as pequenas articulações das mãos. Entre as consequências da evolução da doença estão o aumento da dor e a diminuição gradativa da função articular. Ambas limitam a capacidade do paciente para realizar suas atividades de vida diária. A dor constante, por si só, se torna um problema biopsicossocial complexo, relacionado com expectativas pessoais, produtividade, alterações no humor, sono e habilidades de enfrentamento.¹

Existem múltiplos fatores de risco para a OA, os quais podem ser divididos em: a) fatores genéticos (as estimativas de hereditariedade da OA de quadril e joelho são de 40 a 60%, embora os genes responsáveis sejam em grande parte desconhecidos); b) fatores relacionados às condições do paciente como: envelhecimento, sexo feminino, obesidade, alta densidade óssea; e c) fatores biomecânicos como: lesão articular prévia por exigência ocupacional ou recreativa, força muscular reduzida, frouxidão ligamentar e mau alinhamento da articulação.^{1,11}

É importante ressaltar que muitos fatores de risco podem ser reversíveis como, por exemplo, obesidade e fraqueza muscular. Outros podem ser evitados, como o trauma

articular por exigência ocupacional ou recreativa, trazendo contribuições importantes para a prevenção primária e secundária.¹

Os fatores de risco para o surgimento da OA podem diferir dos fatores de risco para a sua progressão e prognóstico clínico. Por exemplo, alta densidade óssea é um fator de risco para o surgimento, mas a baixa densidade óssea é um fator de risco para a progressão da OA de joelho e quadril.¹

Devido ao aumento da expectativa de vida, bem como o aumento da obesidade e sobrepeso na população, que constitui um fator de risco para OA, é esperado que sua incidência aumente nos próximos anos.¹

Embora a prevalência de OA seja mais conhecida entre os idosos, um número significativo de pessoas mais jovens e fisicamente ativas tem apresentado a síndrome articular.^{1,11}

No Brasil, não há um repositório específico onde se registre o diagnóstico de OA. Dados do Ministério da Previdência Social¹³ demonstram que entre 2009 e 2013 houve registro de 1.222 trabalhadores afastados das atividades laborais por CID M16 - coxartrose, correspondendo a 0,03% dos afastamentos, em todo território nacional.

Segundo DATASUS¹⁴, 103.818 procedimentos de artroplastia de quadril tiveram autorizações de internação hospitalar (AIH) aprovadas entre 2010 e 2014, em todo país. No Reino Unido, a incidência da OA está aumentando à medida que a população envelhece e que a prevalência dos fatores de risco se eleva, como a obesidade.¹

Nos Estados Unidos, muitos estudos documentam que a OA já se tornou um problema comum em pacientes mais jovens, entre 45 e 55 anos. Tais estudos também sugerem que as atividades físicas que envolvam sobrecarga e movimentos repetitivos podem estar associadas com a incidência da OA.¹¹ Em 2010, a prevalência estimada de artroplastias de quadril foi de 0,83% da população americana, alcançando 6,26% dos indivíduos acima de 80 anos e 0,10% daqueles com menos de 50 anos. Cerca de 2,5 milhões de americanos já foram submetidos à artroplastia de quadril.¹⁵

OBJETIVOS

Estas Diretrizes têm por objetivo principal fornecer recomendações de fácil utilização

clínica e implementação, baseadas nas melhores evidências publicadas, para o diagnóstico e tratamento não cirúrgico de adultos com OA de quadril, a ser dispensado na atenção básica e no acompanhamento ambulatorial. Também tem por finalidades definir os principais componentes da prestação de cuidados a esta população, bem como, apontar áreas de incerteza ou controvérsia que requeiram mais investigação quanto ao manejo não cirúrgico da OA de quadril.

ESCOPO

As recomendações presentes nestas Diretrizes visam a orientar profissionais de saúde na atenção básica e acompanhamento ambulatorial dos pacientes adultos portadores de OA que apresentem coxartrose de quadril caracterizada por um ou mais dos sintomas (dor persistente, rigidez e diminuição da função) nesta articulação, desde a investigação diagnóstica até a indicação da cirurgia de artroplastia.

Estas diretrizes terapêuticas consideram alcançar melhora dos desfechos clínicos: dor, função articular e qualidade de vida.

As Diretrizes referem-se ao tratamento não cirúrgico de pacientes com OA que apresentem um dos seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10):

- M16 Coxartrose [artrose do quadril]
- M16.0 Coxartrose primária bilateral
- M16.1 Outras coxartroses primárias
- M16.4 Coxartrose bilateral pós- traumática
- M16.5 Outras coxartroses pós-traumáticas
- M16.6 Outras coxartroses secundárias bilaterais
- M16.7 Outras coxartroses secundárias
- M16.9 Coxartrose não especificada

As perguntas em saúde, ou questões-chaves, determinadas pelo grupo elaborador visaram a abranger os aspectos relevantes em cinco itens (PIPDS):

1. População acometida por OA de quadril;

2. Intervenções (diagnósticos; tratamentos);
3. Profissionais para os quais as Diretrizes estão direcionadas;
4. Desfechos esperados (redução da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida);
5. Sistema de Saúde no qual as Diretrizes serão implementadas: Sistema Único de Saúde (SUS).

O quadro abaixo demonstra as questões–chaves:

TÓPICOS	QUESTÕES-CHAVES
Diagnóstico	1. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a radiografia é necessária para o diagnóstico OA desta articulação? 2. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a ultrassonografia é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação? 3. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação? 4. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril são necessários exames laboratoriais para o diagnóstico OA desta articulação?
Tratamento	5. Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos não farmacológicos são eficazes e seguros para redução da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida? 6. Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para redução da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida? 7. Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quando a cirurgia de artroplastia deve ser indicada?
Acompanhamento	8. Para pacientes adultos portadores de OA de quadril quais estratégias podem ser adotadas no acompanhamento durante o tratamento conservador? 9. Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento conservador?

METODOLOGIA

Em todo o mundo, um grande número de organizações de saúde desenvolvem diretrizes clínicas usando métodos similares e evidências científicas disponíveis a todos para alcançar os mesmos objetivos. Tal processo resulta em algumas diretrizes que contemplam os mesmos problemas de saúde. Assim, o método de adaptação de diretrizes permite utilizar os recursos de forma mais eficiente e evitar a duplicação de esforços.¹⁶

Embora a adaptação seja uma boa alternativa para se ganhar tempo e diminuir esforços, as diferenças organizacionais entre países e sistemas de saúde exigem uma detalhada análise da aplicabilidade das recomendações no contexto cultural e organizacional onde estas serão implementadas. Desta forma, o processo pode requerer revisões sistemáticas de evidências para adaptar e atualizar algumas recomendações.¹⁷

De acordo com as diretrizes metodológicas do MS⁵ sobre o método ADAPTE para a adaptação de diretrizes clínicas, foram conduzidas as seguintes fases para o desenvolvimento destas Diretrizes:

a) Fase de configuração:

O grupo elaborador responsável por realizar a pesquisa em repositórios de diretrizes, discutir considerações a respeito das recomendações a serem adaptadas à realidade brasileira no tratamento da AO, além de redigir o documento, foi constituído após publicação de edital e contratação de profissionais especialistas em: ortopedia e traumatologia, com ênfase na articulação do quadril; atividades de pesquisa; avaliação de tecnologias em saúde; biblioteconomia e tecnologia da informação. Dois consultores também foram contratados sob o mesmo processo.

A composição do grupo elaborador, assim como, a declaração dos conflitos de interesses encontram-se no **Apêndice D**.

b) Fase de adaptação:

Nesta fase, através de reuniões entre os componentes do grupo elaborador, foram identificados o escopo das Diretrizes e as questões específicas de saúde a serem

respondidas pela diretriz.

Após a recuperação das diretrizes-fonte, realizada através de busca sistemática em repositórios específicos, a consistência e rigor metodológico das mesmas foram avaliados através da ferramenta Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II)¹⁸, apresentando resultados da avaliação da qualidade em 92% e 75% para cada diretriz.

Os elaboradores das diretrizes-fonte selecionadas classificaram suas recomendações de acordo com a força e o nível de evidência estabelecidos pela metodologia usada na elaboração de cada diretriz, como demonstram os quadros a seguir:

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO - USPSTF
VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis

GRADUAÇÃO	DEFINIÇÃO	SUGESTÕES PARA A PRÁTICA
A	O USPSTF recomenda a ação ou tratamento. Há forte certeza que o benefício é substancial.	Oferecer ou prover a ação ou tratamento
B	O USPSTF recomenda a ação ou tratamento. Há forte certeza que o benefício é moderado ou moderada certeza que o benefício é moderado a substancial.	Oferecer ou prover a ação ou tratamento
C	O USPSTF recomenda oferecer ou prover seletivamente a ação ou tratamento para alguns pacientes após julgamento profissional de acordo com as preferências do paciente. Há pelo menos uma moderada certeza de que o benefício é pequeno.	Oferecer ou prover a ação ou tratamento para pacientes selecionados dependendo de circunstâncias individuais.
D	O USPSTF não recomenda a ação ou tratamento. Há moderada ou forte certeza que a ação ou tratamento não tem benefícios ou que os danos superam os benefícios.	Desencoraja o uso da ação ou tratamento.
I	O USPSTF conclui que a evidência atual é insuficiente para avaliar o balanço entre os benefícios e danos da ação ou tratamento. A evidência é ausente, de baixa qualidade ou conflitante e o balanço entre benefícios e danos não pode ser determinado.	Se a ação ou tratamento for oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o balanço entre benefícios e danos.
OE	Variação da classificação do USPSTF prevê a opinião de especialista quando a evidência é insuficiente, porém, a magnitude do possível benefício é de importância clínica suficiente para fazer uma recomendação, mesmo que seja com base em fraca evidência.	Se a ação ou tratamento for oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o balanço entre benefícios e danos.

QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS - SISTEMA GRADE

NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults /
Clinical guideline CG177

NÍVEL DE EVIDÊNCIA	DESCRIÇÃO
Alta	É improvável que trabalhos adicionais, irão modificar a confiança na estimativa de efeito.
Moderada	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixa	Trabalhos futuros provavelmente terão impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito Baixa	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

A decisão tomada pelos especialistas do grupo elaborador sobre a força de cada recomendação adaptada nestas Diretrizes considerou os quatro fatores determinantes do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* GRADE:^{7,8,9} resultado do balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis; qualidade da evidência; variabilidade na adesão e incerteza sobre os benefícios compensarem os custos.

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO - SISTEMA GRADE

DECISÃO SOBRE A FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	
FATORES	DECISÃO
Há incerteza sobre o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis? (desconsiderando os custos)	SIM () NÃO ()
A qualidade das evidências é Baixa ou Muito Baixa?	SIM () NÃO ()
Há uma provável variabilidade na adesão à recomendação?	SIM () NÃO ()
Há incerteza sobre os benefícios compensarem os custos de implementação?	SIM () NÃO ()
Força da recomendação*	Forte () Fraca ()

* Quanto maior a frequência da resposta "SIM", mais fraca a recomendação. Adaptação da modelo de tabela sobre força da recomendação do sistema GRADE

Ainda na fase de adaptação, as recomendações foram submetidas à avaliação de um grupo de médicos ortopedistas especialistas do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) e revisores externos que debateram sobre cada uma delas para a tomada de decisão quanto à aplicabilidade no contexto do SUS.

Todas as etapas desta fase estão descritas detalhadamente no **Apêndice E**.

c) Fase de finalização:

A versão preliminar das Diretrizes para tratamento não cirúrgico da OA de quadril foi

submetida à avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC, assim como ao próprio Plenário da Comissão, como previsto pela Lei nº 12.401 de 2011⁴ e Portaria nº 2.009 de 2012³. Após recomendação favorável do Plenário da CONITEC, o documento seguirá para consulta pública e avaliação por pacientes, profissionais, administradores e gestores.

A avaliação e incorporação de sugestões relevantes oriundas da consulta pública foram acrescentadas às Diretrizes em sua versão final para aprovação da CONITEC e do Ministério da Saúde.

Para maiores informações sobre o conjunto de evidências científicas sugere-se a leitura das Diretrizes originais: *NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis -Care and management in adults / Clinical guideline CG177*; publicada em 2008 e revisada em 2014 e *VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA)*, publicada em 2014. Disponíveis em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> e <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>.

O grupo elaborador acompanhará se a base das evidências e as diretrizes-fontes serão alteradas, para, caso haja mudanças significativas de suas recomendações, garantir atualização a esta adaptação.

DAS EVIDÊNCIAS PARA RECOMENDAÇÕES

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da OA de quadril é estabelecido pelos sintomas clínicos de dor e rigidez articular, principalmente nos primeiros movimentos ao acordar. Alterações estruturais anormais, como estreitamento intra-articular, osteofitose, esclerose e cistos subcondrais, podem ou não estar presentes e ser visualizadas na radiografia da articulação, assim como em técnicas mais sensíveis como a ressonância magnética.¹

Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a radiografia é necessária para o diagnóstico de OA desta articulação?

A diretriz do NICE utilizou revisão sistemática¹⁹ de 39 estudos que avaliaram associações entre achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos dos pacientes com OA de quadril ou joelho. Entre estes estudos, 07 foram considerados de alta qualidade por atender os seguintes critérios: descrição da população; tamanho da população (>100); desenho do estudo; tempo de seguimento (> 6 meses); perda de seguimento (< 20%); método estatístico apropriado; protocolo para as radiografias (AP da pelve para OA de quadril); classificação radiológica segundo Kellgren & Lawrence (KL); além de sinais/sintomas clínicos mensurados por escores validados: *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC), Escala Visual Analógica para dor (EVA), Índice Lesquene e *Short-Form* SF-36). Apenas 04 destes estudos avaliaram a OA da articulação do quadril, consolidando uma população de 1.140 pacientes.

20,21,22,23

A associação entre os achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos de OA foi definida, na revisão sistemática de Kinds¹⁹, como: presente, quando esta foi estatisticamente significativa para todas as medidas de desfechos clínicos avaliados nos estudos; ausente, quando não houve associação estatisticamente significativa; e inconsistente, quando a comparação entre os achados radiológicos e sinais/sintomas clínicos de OA apresentou associação estatisticamente significativa para alguns desfechos, porém, não para outros.

Nos 04 estudos que avaliaram a OA do quadril^{20,21,22,23}, a associação estava presente entre as alterações radiológicas, segundo a classificação KL, e o resultado no domínio referente à função no escore WOMAC (análise de variância – ANOVA, teste Kruskal-Wallis: $H = 13,61$ $P < 0,005$). Também estava presente a associação entre alterações radiológicas (KL) e o resultado do desfecho dor no escore SF-36 (ANOVA, Kruskal-Wallis $P < 0,0001$). Porém, houve associação inconsistente entre alterações radiológicas (KL) e o resultado da avaliação da dor na EVA.

Foi ausente a associação entre alterações radiológicas (KL) e a avaliação dos domínios referentes à dor e rigidez no escore WOMAC, assim como, entre o achado radiológico de estreitamento do espaço intra-articular e a avaliação clínica de dor e disfunção articular (método de regressão; variância explicada: $R^2 = 0,4\%$, $P = 0,44$).

Logo, diante de resultados heterogêneos e inconsistentes, o diagnóstico da OA de

quadril deve estar baseado, principalmente, nas queixas clínicas, enquanto que a radiografia, por permitir avaliar o comprometimento das estruturas da articulação, apenas colabora para confirmação do diagnóstico.

1) Recomendamos coletar histórico e realizar exame físico em todos os pacientes que relatem dor e/ou rigidez matinal da articulação do quadril com ênfase no exame musculoesquelético.

2) Recomendamos solicitar radiografia ântero-posterior (AP) para confirmar o diagnóstico clínico de OA de quadril.

Para pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do quadril a ultrassonografia é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação?

A ultrassonografia (US) tem sido utilizada para melhor compreensão e manejo das condições reumáticas. Por isso, nos últimos anos, a validade e utilidade da ultrassonografia têm sido estudadas para demonstrar presença de patologia articular, apesar do foco destes estudos estar voltado para as artrites inflamatórias ²⁴.

Na diretriz do NICE, uma revisão sistemática²⁴ com 47 estudos observou o desempenho da US como instrumento de diagnóstico e manejo da OA, comparando os achados da imagem com exame clínico, sintomas, radiografia e ressonância magnética. Apenas 10 destes estudos avaliaram a utilização da US para diagnóstico da OA na articulação do quadril, com um total de 266 pacientes. Nenhuma relação consistente entre os sintomas clínicos e as imagens da US foi encontrada nesta revisão, especificamente para articulação do quadril.

3) Não recomendamos a ultrassonografia para diagnóstico; confirmação de diagnóstico ou manejo do tratamento da OA de quadril.

Para pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do quadril a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico ou manejo do tratamento da OA desta articulação?

Nas diretrizes fontes^{1,2}, os estudos voltados para avaliação da utilização da ressonância magnética (RM) para diagnóstico e manejo da OA contemplam a articulação do joelho, não a do quadril. Ainda assim, concluem haver inconsistência entre os achados da imagem da RM com os sintomas clínicos. Alguns estudos trazem como resultado a RM

evidenciando degeneração das estruturas articulares, porém, dada a heterogeneidade destes resultados, a baixa qualidade da evidência e o custo do procedimento, a RM não foi recomendada como rotina para diagnóstico da OA.

Na prática, a expressão clínica da OA varia significativamente entre pacientes, possivelmente devido aos diferentes tipos de OA. Apesar da inconsistência na associação entre sinais e sintomas clínicos com a avaliação radiológica, a radiografia ainda é o padrão ouro para demonstrar alterações estruturais da articulação do quadril, uma vez que a aquisição da imagem é um procedimento não invasivo, barato, rápido, e geralmente disponível.

4) Não recomendamos a ressonância magnética para diagnóstico; confirmação de diagnóstico ou manejo do tratamento da OA de quadril.

Para pacientes adultos com dor e rigidez na articulação do quadril são necessários exames laboratoriais para o diagnóstico de OA desta articulação?

Em pacientes com suspeita de OA alguns sinais e sintomas podem indicar outras patologias como: infecção, câncer, fratura, doença inflamatória articular (gota e artrite reumatóide), tuberculose óssea, além de complicações vasculares ou neurológicas peri-articulares. Logo, alguns destes sinais e sintomas são chamados “sinais de alerta” entre os quais podem ser citados: trauma local; dor progressiva e bem localizada, que não sofre variação com a realização de atividade; dor que piora durante repouso; rigidez articular prolongada, com duração maior que 02 horas; febre recorrente; rubor, edema e calor local; presença de doença ou infecção intestinal; diarreias; psoríase; poliartralgia; presença de infecção genito-urinária; erupções cutâneas; fraqueza; parestesias; perda de reflexos ou pulsos locais; aumento de volume ou presença de “massa” articular; imunossupressão; tosse crônica ou comunicante de pessoa com tuberculose; diagnóstico de HIV, câncer, doença renal, prostática ou de tireóide.¹

Assim, embora para o diagnóstico da OA não sejam necessários exames laboratoriais, a presença dos “sinais de alerta” com a rápida piora da dor e rigidez articular requer exames específicos para um diagnóstico diferencial ou adicional relacionado a outras patologias.

- 5) Não recomendamos exames laboratoriais para o diagnóstico da OA de quadril, porém, estes podem ser solicitados para diagnóstico diferencial ou adicional de outras patologias quando o paciente apresenta dor e/ou rigidez da articulação com rápida piora destes sintomas, juntamente com os “sinais de alerta”.**

DECISÃO DE TRATAMENTO

O tratamento da OA tem como objetivos limitar os danos articulares, reduzir a dor e melhorar a função e mobilidade do paciente acometido, podendo ocorrer a tentativa de reparação¹. Para tanto há alternativas de tratamento não cirúrgico (fisioterápico e farmacológico) e cirúrgico (artroplastia).

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos não cirúrgicos são eficazes e seguros para redução da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida?

Segundo NICE¹, por ser uma condição mais comum em grupos etários de idade avançada, a OA pode coexistir com outras doenças relacionadas com o envelhecimento. Assim, tais doenças ou comorbidades podem influenciar na escolha dos tratamentos. O prognóstico da incapacidade resultante da OA piora na presença de duas ou mais comorbidades.

O estabelecimento de uma comunicação efetiva, realizada com linguagem apropriada ao padrão sociocultural do paciente, com orientações quanto à conduta terapêutica, seus benefícios e riscos, além do prognóstico da doença, permitem a compreensão do contexto da OA, possibilitando decisões compartilhadas.¹

- 6) Recomendamos que os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) considerem as comorbidades que coexistam com a OA quando na elaboração de um plano de tratamento.**

- 7) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem apresentar para o paciente com OA de quadril os riscos e benefícios das opções de tratamento, considerando as comorbidades, de forma clara e com certificação de que as informações foram compreendidas.**

Os sintomas da OA impõem uma série de desafios aos pacientes. Uma abordagem

holística considera as necessidades globais de um indivíduo, levando em conta fatores sociais e psicológicos, que têm efeito sobre sua qualidade de vida e capacidade de realizar atividades diárias relacionadas com o emprego, compromissos familiares e passatempo.²⁵

Para a prestação de cuidados de saúde de alta qualidade, se faz necessária a avaliação física, psicológica e social do paciente, principalmente observando o efeito que a dor e a disfunção articular têm em sua vida.¹

Medidas de qualidade de vida e estado de saúde têm sido enfatizadas pela comunidade ortopédica e desfechos como capacidade funcional, escalas de dor e satisfação vêm possibilitando a análise da situação de saúde e as manifestações da doença na vida do indivíduo em sua própria perspectiva. Assim, alguns instrumentos de avaliação têm sido validados e recomendados.²⁶

Os instrumentos classificados como genéricos quantificam a percepção do paciente sobre seu estado de saúde geral. Permitem comparações de um grupo com um modelo populacional ou entre diferentes enfermidades. A maioria deles tem mais de um domínio e discrimina funções físicas, emocionais e sociais. O instrumento genérico mais comumente utilizado na literatura ortopédica é o Short-Form 36 (SF-36).^{27,28}

Os instrumentos classificados como específicos são aqueles próprios para determinada extremidade ou articulação, ou ainda, para determinadas doenças. Um bom instrumento deve adequar suas propriedades psicométricas (confiabilidade, validade e responsividade) em todos os grupos de pacientes em que é aplicado.²⁶

A maioria dos questionários usados na área da ortopedia foi desenvolvida na língua inglesa. Assim, se faz necessária a adaptação transcultural, processo que consiste em realizar a tradução, adaptação cultural e validação do instrumento proposto, ajustando o mesmo ao novo idioma, população, contexto e cultura, mantendo as características da versão original quanto a validade, reprodutibilidade e responsividade.^{29,30,31}

No Brasil, alguns instrumentos já estão disponíveis e adaptados transculturalmente para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde como, por exemplo, os genéricos SF-36 e sua derivação compactada em 06 dimensões, SF-6D; os específicos para avaliação funcional em osteoatrose de quadril e joelho, como o WOMAC, ou ainda, *Harris Hip*

Score (HHS), originalmente desenvolvido para avaliação dos resultados da Artroplastia Total de Quadril (ATQ).^{26, 32}

Segundo Lopes²⁶, para que a comunidade ortopédica possa utilizar as variáveis dos instrumentos específicos de avaliação para demonstrar benefícios de novas técnicas ou comparar tipos de tratamentos, são necessárias uniformidade e adequação do uso dos mesmos, associado à utilização de um instrumento genérico. Embora existam vários instrumentos traduzidos e adaptados, tais como o WOMAC e HHS, estas Diretrizes recomendam o uso do SF-6D (Apêndice C);

8) O médico ortopedista deve priorizar a prescrição das principais alternativas não cirúrgicas para pacientes com OA de quadril.

9) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem avaliar o efeito da OA de quadril nas atividades diárias, qualidade de vida, ocupação, humor e relacionamento do paciente para adequação da proposta terapêutica. Os instrumentos SF-6D, WOMAC e/ou HHS são sugeridos para esta avaliação.

A diretriz do NICE avaliou um estudo de coorte³³ com 90 pacientes (53 mulheres e 37 homens), com idade entre 39-88 anos, comparando as experiências de saúde de pacientes adultos que apresentavam OA moderada, com as experiências de pacientes que não apresentavam condições crônicas de saúde, além de 18 estudos observacionais (não coortes) avaliando os sintomas que geram maior impacto na qualidade de vida dos pacientes, a saber: dor, rigidez, fadiga, deficiência, depressão, ansiedade e distúrbios do sono.

Como resultado da avaliação dos estudos, as atividades mais frequentemente afetadas pela OA foram: as sociais, de lazer, relacionamentos íntimos, mobilidade, emprego e trabalho doméstico pesado. Atividades de higiene pessoal foram raramente mencionadas.³⁴

Quanto ao emprego, algumas escolhas difíceis dizem respeito à continuação da atividade, retorno ao trabalho após períodos de afastamento, mudanças na natureza das atividades laborais, ou, até mesmo, tomada de decisão por parar de trabalhar.³⁴

Três dos estudos observacionais^{34,35,36} constataram que, em pacientes com OA, o humor é afetado, ocorrendo também frustração e irritabilidade. Concluiu-se que as redes

sociais informais (família, amigos e vizinhos) foram fundamentais para o enfrentamento dos pacientes. Nestes mesmos estudos, o relacionamento conjugal também foi apontado como importante na decisão de não realizar a cirurgia de artroplastia antes da tentativa de outras opções de tratamento, oferecendo apoio emocional e ajudando a manter os pacientes socialmente envolvidos, apesar de suas limitações físicas, reforçando a ideia de que a cirurgia pode ser evitável.

Desta forma, as decisões foram tomadas sobre a capacidade do casal, ao invés da capacidade individual, para lidar com a condição e, desse modo, lançou-se luz à importância de considerar o casal como paciente, ao avaliar opções de gerenciamento da OA.

- 10) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) podem basear a orientação e prescrição de qualquer intervenção para o tratamento do paciente com OA de quadril nos resultados encontrados na avaliação do impacto na qualidade de vida, análise dos riscos e benefícios, severidade da dor, funcionalidade, preferência do paciente e recursos disponíveis.**
- 11) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) podem considerar como parte do tratamento da OA de quadril abordagem sobre opções de lazer e trabalho, tanto a curto como a longo prazo, além de orientações sobre ajustes na moradia e local de trabalho.**
- 12) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) podem considerar que o tratamento da OA de quadril deve ser planejado com o paciente, cônjuge, familiares ou cuidadores, aplicando princípios da decisão compartilhada.**

ABORDAGEM FISIOTERÁPICA

Os possíveis benefícios quanto à redução da dor e melhora da função articular foi o objetivo de uma meta-análise³⁷ de 23 ECR incluindo 1461 pacientes com OA de joelho ou quadril, a espera de artroplastia. Os estudos que avaliaram pacientes com OA de quadril antes de serem submetidos à artroplastia apresentaram evidência de qualidade baixa a moderada. Dois destes estudos (n=69) demonstraram que os exercícios físicos reduzem a dor (SMD 0,52, 95% CI 0,04 a 1,01) e 03 estudos (n=126) demonstraram

que estes melhoram a função (SMD 0,47, 95% CI 0,11 a 0,83).

Pacientes com sobrepeso e, especialmente, os obesos, tem um alto risco de desenvolver OA. Assim, mudanças no estilo de vida estão ganhando crescente reconhecimento na gestão da OA, intensificando orientações sobre a importância da realização de atividade física e da redução de peso.^{22,25}

A educação do paciente com OA objetiva modificar sua atitude quanto à autogestão do tratamento e promover sua adesão às recomendações recebidas pelos profissionais de saúde, de forma a potencializar o cumprimento dos programas de tratamento estabelecidos. As orientações devem ser simples, relevantes, contínuas e individualizadas.

Em uma revisão sistemática³⁸ de 13 ECR com população total de 2697 pacientes com OA de joelho e quadril, foi constatado melhora, classificada como significativa, nos domínios de dor e função no WOMAC, no escore específico *McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire* (MACTAR), na EVA para dor, e nos escores genéricos SF- 36 e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), como resultado das intervenções: educação do paciente; perda de peso e realização de exercícios físicos, a partir de 4 semanas.

13) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, enfermeiro, fisioterapeuta e terapeuta ocupacional) devem avaliar, orientar e/ou referenciar para avaliação os pacientes com OA de quadril quanto à possibilidade de realização de exercícios físicos.

14) Os profissionais de saúde (médico ortopedista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e enfermeiro) devem promover mudanças comportamentais e compactuar estratégias contínuas e individualizadas de autogestão do tratamento junto aos pacientes com OA de quadril, especialmente a realização de exercícios físicos e a perda ou manutenção de peso corporal, certificando-se de que as metas foram devidamente atingidas.

A terapia manual inclui uma vasta gama de técnicas realizadas por fisioterapeutas, destacando-se aquelas que propõem acessar a mecânica da articulação comprometida, como a mobilização e a manipulação articulares. Apesar da grande variedade de abordagens, a mobilização articular pode ser definida como um movimento de pequena ou grande amplitude, lento ou rápido (mas não brusco), que pode ocupar qualquer parte

da amplitude de movimento disponível. A manipulação articular (mobilização com impulso ou *thrust*) pode ser conceituada como um movimento de pequena amplitude e alta velocidade, utilizada para romper as aderências no limite da amplitude de movimento disponível.³⁹

Um ECR⁴⁰ com baixo nível de viés comparou os resultados da aplicação da terapia manual (n=56) com os resultados de exercícios (n=53) em pacientes com OA de quadril, durante 05 semanas. Utilizando parâmetros dos escores SF-36 e HHS, além da EVA, o tamanho do efeito para dor neste ECR foi de 0,40 (95% CI:0,08 a 0,87) a favor da terapia manual.

Quanto à função, o tamanho do efeito no HHS foi 0,85 (95% CI: 0,45 a 1,25), enquanto que a comparação com o SF-36 não demonstrou diferença estatisticamente significativa.

É importante ressaltar que ambos os grupos apresentaram redução da dor e melhora da função após a terapia com exercícios, com ou sem manipulação da articulação, demonstrando um percentual de 81% do grupo em que se aplicou a terapia manual e 50% no grupo que só praticou o exercício (odds ratio 1,92, 95% CI 1,30 a 2,60).

Duas revisões sistemáticas^{41,42} não encontraram resultados satisfatórios da terapia manual quanto à dor, função e qualidade de vida, não apoiando seu uso em pacientes OA de quadril. Na primeira⁴¹ delas foram avaliados 06 ECR e não foram encontrados benefícios na combinação de exercícios em solo com a terapia manual em relação a nenhuma intervenção (SMD: -0,38, 95% CI -0,88 a 0,13). De forma semelhante, na segunda revisão⁴² foram avaliados 06 ECR envolvendo 515 pacientes com OA de quadril nos quais evidência de qualidade baixa, demonstrou que terapia manual não é eficaz na redução da dor a curto prazo (SMD: -0,07 95%IC -0,38 a 0,24); evidência de qualidade moderada demonstrou que a terapia manual não é eficaz no aumento da funcionalidade (SMD: 0,14 95% IC -0,08 a 0,37), e ainda, evidências de qualidade baixa demonstrou que a terapia manual não interferiu no efeito benéfico global percebido pelo paciente (RD: 0,12 95% IC -0,12 a 0,36).

Assim, apesar da heterogeneidade de diversos aspectos dos estudos (variação da intensidade, volume, série, frequência, duração, intervalo de repouso, modo e velocidade da técnica; diferentes estágios da OA; variação nas características

sociodemográficas e comorbidades dos pacientes) e dos resultados ainda conflitantes, o grupo elaborador destas Diretrizes entendeu que o uso de terapia manual em pacientes com osteoartrite de quadril pode proporcionar resultado satisfatório quanto à redução da dor e melhora da função e da qualidade de vida.

15) Sugerimos que o fisioterapeuta considere o uso de terapia manual para a redução da dor, melhora da função e da qualidade de vida para pacientes com OA de quadril.

A *Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists* (ATACP) define a fisioterapia aquática (hidroterapia) como um programa terapêutico delineado por um fisioterapeuta que utiliza as propriedades da água, elaborado especificamente para um indivíduo de forma a melhorar sua funcionalidade, em uma piscina adequadamente aquecida⁴³. De acordo com a própria Associação, há um grande foco nos exercícios, utilizados com diversos propósitos, tais como o treinamento de equilíbrio, o fortalecimento e estabilização, o condicionamento cardiovascular, a natação adaptada e aflexibilidade (exercícios de amplitude de movimento).

Uma revisão sistemática⁴⁴ de 06 ECR e quase randomizados (n=800) que avaliaram a eficácia e segurança da fisioterapia aquática no tratamento da OA de quadril e joelho mostrou que há evidências de que tal intervenção reduz a dor (3% de redução absoluta e 6,6% de redução relativa) e melhora a funcionalidade (DMP=0,26; 95% IC: 0,11 a 0,42) e a qualidade de vida (DMP=0,32; 95% IC: 0,03 a 0,61), com ganhos mantidos a curto prazo, além de ser segura.

Outras revisões sistemáticas^{45,46,47} também trazem como resultados efeitos favoráveis da hidroterapia na redução da dor e melhora na função, além da redução da rigidez articular, do número de quedas e melhora da qualidade de vida. Em uma meta-análise⁴⁵ de 11 estudos em 1.092 pacientes com osteoartrite de quadril e joelho, foi encontrado efeito significativo da fisioterapia aquática sobre a dor (SMD = 0,26 95% IC: 0,11 a 0,41), sobre a funcionalidade autorreferida (SMD = 0,30 95% IC: 0,08 a 0,43) e sobre a função física (SMD=0,22 95% IC : 0,07 a 0,38). Além disso, um efeito significativo foi observado na rigidez (SMD= 0,20 95% IC: 0,03 a 0,36) e qualidade de vida (SMD= 0,24 95% IC:

0,04 a 0,45).

A hidroterapia requer infraestrutura predial com piscina, sistema hidráulico de aquecimento, instalações adequadas, além de profissionais capacitados. Alguns centros de reabilitação no Brasil possuem tal infraestrutura disponibilizada ao SUS, porém, esta não é uma realidade para todas as regiões e municípios. Assim, a possibilidade do tratamento de pacientes com OA de quadril com hidroterapia dependerá da disponibilidade local.

16) O fisioterapeuta pode avaliar e orientar os pacientes com OA de quadril quanto à possibilidade de realização de fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível tal modalidade na rede local.

Exercícios terapêuticos em solo são movimentos corporais planejados e sistemáticos, posturas ou atividades físicas, com o objetivo de tratar ou prevenir deficiências, restaurar ou melhorar a funcionalidade, prevenir ou reduzir fatores de risco de saúde e otimizar a saúde geral.⁴⁸

Em meta-análise⁴⁹ de 10 ECR e quase randomizados controlados (n=549) os quais avaliaram os benefícios dos exercícios terapêuticos em solo, sob supervisão, no tratamento de pacientes com OA de quadril, os resultados demonstraram que tais exercícios podem reduzir a dor (SMD= -0,38 , 95% CI: -0,55 a -0,20) e melhorar a função (SMD -0,38, IC 95% -0,54 a -0,05) imediatamente após o tratamento.

A redução da dor e o aumento da funcionalidade foram mantidos por pelo menos três a seis meses após o término do tratamento: dor (SMD -0,38 IC 95% -0,58 a -0,18 n=391); funcionalidade (SMD -0,37, IC 95% -0,57 a -0,16 n=367).

Outra meta-análise⁵⁰ de 09 ECR estudou 1234 pacientes com OA de quadril, onde um grupo (n=602) fez uso de exercícios em solo (alongamento ou aeróbico), na água ou nas duas modalidades, com ou sem supervisão profissional, enquanto o grupo controle (n=632) não praticou exercícios. O tamanho do efeito a favor dos exercícios foi de -0,38 (95% CI -0,68 a -0,08; P = 0,01), porém, a heterogeneidade dos resultados nos estudos foi alta ($I^2=0,75$). Após análise de sensibilidade e a exclusão de um ECR, o resultado do tamanho do efeito a favor dos exercícios foi -0,47 95% CI -0,65 a -0,28; P < 0.0001), desta vez sem heterogeneidade ($I^2=0$).

Em revisão sistemática de 60 ECR ⁵¹, onde apenas 02 estudos foram voltados para OA de quadril e 14 para AO de joelho e quadril, também demonstrou resultados positivos em relação ao ganho de força e melhora da função articular com intervenções combinadas (alongamento, flexibilidade e exercícios aeróbicos) comparados a não realização de exercícios (SMD=0,63, 95% CI -1,16 a -0,10).

- 17) O médico ortopedista e/ou fisioterapeuta deve avaliar e orientar os pacientes com OA de quadril quanto à possibilidade de realização regular de exercícios terapêuticos em solo, sob supervisão, de alta ou baixa intensidades, de forma a aumentar ou manter a força muscular, capacidade aeróbica, amplitude de movimento e saúde geral.**

A acupuntura é a estimulação adequadamente combinada de pontos no corpo através da inserção de agulhas. Quando realizada juntamente com estimulação elétrica é denominada de eletroacupuntura⁵².

Em revisão sistemática⁵³ de 16 ECR, nos quais 04 estudos avaliaram AO de quadril, apenas 02 compararam os efeitos da acupuntura sem a adição de outra terapêutica adjuvante. Um estudo⁵³ (n=62) avaliou os efeitos da acupuntura comparado à simulação da técnica (placebo) apresentando resultado quanto à redução da dor mensurada antes do início do tratamento SMD= -0,18 (95% IC: -0,68 a 0,32) e em até três meses de tratamento SMD= -0,20 (95% IC: -0,70 a 0,30). Um segundo estudo⁵⁵ (n=75) analisou a redução da dor entre os pacientes com OA joelho e quadril submetidos à acupuntura comparados aos do grupo controle na lista de espera, apresentando como resultado SMD= -1,64 (95% IC: -2,17 a -1,11). Em ambos os estudos a população estudada foi menor que 100 e foram demonstrados resultados pequenos de redução da dor.

- 18) Em pacientes com OA de quadril, a evidência é insuficiente para recomendar acupuntura para redução da dor e melhora da função.**

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

A escolha inicial da terapia farmacológica para a OA tem como objetivo principal a redução da dor. A analgesia deve alcançar aspectos específicos da dor dos pacientes com OA como a dor noturna e aquela associada aos exercícios. Assim, profissionais de

saúde devem considerar fatores individuais de cada paciente como a intensidade da dor, presença de comorbidades e eventos adversos (cardiovascular, renal e gastrointestinal), terapia medicamentosa em uso para outras patologias, além da preferência do paciente. A dor decorrente de dano tecidual, como ocorre na OA, pode ser classificada como nociceptiva.^{56,57,58}

Em relação à intensidade, apesar dos grandes avanços tecnológicos, a EVA ainda é um dos mais usados parâmetro de avaliação da dor, onde se solicita ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas entre duas extremidades distanciadas por dez centímetros, onde em uma delas está a ausência de dor e na extremidade oposta a pior dor imaginável.⁵⁶

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida?

O paracetamol vem apresentando eficácia e segurança na redução da dor leve associada à OA. Nas diretrizes-fonte a evidência foi demonstrada através de revisão sistemática⁵⁹ onde 07 ensaios clínicos randomizados (ECR) compararam pacientes com OA em uso de 4 g de paracetamol por dia, por até 06 semanas, com aqueles em uso de placebo. Cinco estudos apresentaram em seus resultados uma redução estatisticamente significativa da dor nos pacientes em uso do paracetamol (SMD -0,13, 95% CI -0,22 a -0,04). Houve melhora de 5% em relação à linha de base, com redução absoluta de 4 pontos em uma escala de dor de 0 a 100. O NNT variou entre 4 e 16.

19) Recomendamos prescrever doses regulares (500 a 1000 mg com intervalos de 6 a 8 horas) de paracetamol como primeira linha de tratamento da dor para pacientes com OA de quadril.

Apesar de ser um analgésico relativamente seguro quando administrado em doses habituais de até 4 g por dia, o paracetamol oferece risco aumentado de lesão hepática aguda e insuficiência hepática quando administradas doses maiores. Esta evidência é defendida na diretriz americana em estudo de casos prospectivos de 662 pacientes provenientes de 22 centros de saúde nos Estados Unidos⁶⁰. Neste estudo, 42% dos pacientes (275) apresentaram falência aguda do fígado após ingestão de uma média de

24 g de paracetamol. A overdose não foi intencional em 48% dos casos (131), nos quais 38% faziam uso, simultaneamente, de mais de uma formulação contendo paracetamol.

20) Recomendamos assegurar que os pacientes não recebam mais que 4 g de paracetamol diariamente.

Agranulocitose é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/ μ l. É uma doença rara, com uma incidência estimada em 1,1 a 4,9 casos por milhão de indivíduos por ano e com percentual de 6 a 10 % de mortalidade em estudo epidemiológico realizado com cinco países da Europa, Israel e Tailândia. Em 70% dos casos foi estabelecida uma associação com uso de medicamentos⁶¹.

A anemia aplástica também apresenta baixa incidência de 0,7 a 4,1 casos por milhão de indivíduos por ano, segundo estudo já citado. A evolução clínica é mais severa que a agranulocitose envolvendo alta mortalidade e intervenções terapêuticas mais complexas.⁶¹

Apesar de muitos estudos demonstrarem elevado risco de agranulocitose atribuído ao uso de dipirona, a extrapolação deste risco nas populações expostas de muitos países da Europa e América Latina, que utilizam a dipirona como analgésico de primeira linha, resultaria em elevada incidência da doença, o que é dissonante com a realidade.

No Brasil, em estudo desenvolvido em sete centros de hematologia de diferentes regiões do país, estimou-se a incidência de 0,5 casos de agranulocitose por milhão de habitantes por ano com IC (0,0 a 1,1) entre as regiões. A anemia aplástica teve incidência estimada em 2,7 casos por milhão de habitantes por ano com IC (1,1 a 7,1).⁶²

No estudo de Boston⁶³ concluiu-se, entre outros aspectos relevantes, que a agranulocitose e a anemia aplástica podem ser causadas por muitos medicamentos, assim como agentes químicos e pesticidas. Com todas as causas consideradas, a incidência global de agranulocitose é de 6 por milhão de habitantes e a incidência aumenta com a faixa etária; ainda, o risco de agranulocitose atribuível à dipirona é de 1,1 caso por milhão de pessoas expostas, que tenham tomado o fármaco durante o período de 7 dias, antes do início da doença.

Disponível na rede do SUS e comumente prescrita como analgésico e antitérmico, a dipirona foi tema de discussão em um painel internacional de avaliação de segurança da

ANVISA em 2001.⁶⁴ Participaram deste painel 27 especialistas nacionais e estrangeiros os quais, baseados por evidências científicas e experiências profissionais, após votação (19 votos a favor e 04 contra), concluíram em relatório que os riscos atribuídos à utilização da dipirona em nossa população são baixos, similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado.

21) Recomendamos prescrever doses regulares de dipirona (500 a 1000 mg com intervalos de 4 a 6 horas) como alternativa de primeira linha de tratamento da dor dos pacientes com OA de quadril de acordo com a resposta terapêutica e preferência de cada paciente.

Para o tratamento da dor dos pacientes com OA foi identificada na revisão sistemática da Cochrane⁵⁹ uma superioridade dos AINE oral não seletivo (inibidor da COX1 e COX-2) ou seletivo (inibidor COX2) ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno e celecoxibe em relação ao paracetamol, principalmente naqueles que apresentavam níveis de dor moderada a severa. As diferenças no desfecho para redução da dor entre as terapêuticas foram insignificantes em pacientes com dor leve. O paracetamol não apresenta uma ação anti-inflamatória potente quando utilizado em doses habituais e seguras de até 4 g por dia.⁵⁹

Quanto aos eventos adversos, a revisão sistemática de Towheed⁵⁹ apresentou resultados de maior frequência de eventos no grupo que utilizou AINE em relação ao grupo que utilizou paracetamol (RR 1,47, 95% CI 1,08 a 2,00).

Em rede de meta-análise⁶⁹ de 74 ECR com 58.556 pacientes onde foram comparados 03 tipos de AINE, em diferentes doses diárias, com o paracetamol e/ou placebo, foi observado que para redução estatisticamente significativa da dor, tamanho do efeito ES -0,37 95%CI, correspondendo a 9 mm em 100 mm da EVA, foram necessárias as respectivas doses de 03 AINE (diclofenaco 150 mg/dia; etoricoxibe 30 mg/dia, 60 mg/dia e 90 mg/dia; rofecoxibe 25 mg/dia e 50 mg/dia). Neste estudo⁶⁹, os AINE que demonstraram melhores resultados em relação à redução da dor foram o diclofenaco (ES -0,57, 95% CI: -0,69 a -0,46; 14mm em 100mm da EVA) e o etoricoxibe (ES -0,58, 95% CI: -0,73 a -0,43), porém em suas doses máximas aprovadas, 150 mg/dia e 60 mg/dia, respectivamente. De modo geral, observou-se aumento do efeito na redução

do desfecho dor diretamente proporcional ao aumento das doses dos medicamentos estudados. Se faz necessário mencionar que o rofecoxibe (Vioxx®) já não é comercializado no Brasil.

Devido ao resultado do diclofenaco, ter sido melhor que o resultado da maior dose recomendada do paracetamol (3900 mg a 4000 mg : ES -0,17, 95% CI: -0,27 a -0,06), os autores da meta-análise⁶⁹ sugerem repensar o papel de primeira linha de tratamento deste analgésico, porém, não foram levados em conta os eventos adversos cardiovasculares dos AINE, já constatados em diversos estudos.

Uma rede de meta-análise⁷⁰ com 31 ECR, utilizada na diretriz fonte americana e com uma população total de 116.429 pacientes entre os quais 27.155 com diagnóstico de OA, comparou o resultado entre diferentes AINE (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, celecoxibe, etoricoxibe, rofecoxibe, lumiracoxibe e placebo) quanto à redução da dor, assim como, a segurança dos mesmos quanto aos eventos cardiovasculares. Para o desfecho primário de infarto do miocárdio, comparado com placebo o rofecoxibe foi associado com risco relativo mais elevado (RR:2,12, 95%CI 1,26 a 3,56) seguido do lumiracoxibe (RR: 2,00, 95% CI 0,71 a 6,21). O AINE não seletivo ibuprofeno foi associado ao maior risco para AVC (RR:3,36, 95% CI 1,00 a 11,6) seguido do diclofenaco (RR:2,86, 95% 1,09 a 8,36). Associados com o maior risco de morte por evento cardiovascular estão o etoricoxibe (RR: 4,07, 95% CI 1,23 a 15,7) e o diclofenaco (RR:3,98, 95% 1,48 a 12,7). O naproxeno apresentou-se como o AINE não seletivo mais seguro quanto ao desfecho primário de Infarto do miocárdio (RR: 0,82, 95% CI 0,37 a 1,67).

Como evidência para as recomendações sobre avaliação e monitoramento de fatores de risco, a diretriz americana utilizou uma meta-análise⁶⁵ de 639 ECR, os quais avaliaram o risco da ocorrência de eventos vasculares e gastrointestinais nos pacientes em uso de AINE oral não seletivo (inibidor da COX1 e COX-2) ou seletivo (inibidor COX2), também chamado coxibe. Nesta análise, em uma população de 18.018 pacientes, nos quais 52% apresentavam diagnóstico de OA, a ocorrência dos eventos foi comparada entre pacientes em uso de AINE (não seletivos) e aqueles em uso de placebo. No primeiro grupo, para a ocorrência de eventos vasculares o risco relativo foi de RR:1,15 (95% CI:0,55 – 2,44); p=0,14, e para eventos gastrointestinais foi de RR:3,95 (95% CI: 1,97 –

7,93); $p=0,66$. Em 73,635 indivíduos, entre os quais 44% apresentavam diagnóstico de OA, foram comparadas as ocorrências dos eventos nos pacientes em uso de coxibes e naqueles em uso de placebo. Entre os pacientes do primeiro grupo, 60 apresentaram eventos vasculares (RR: 1,25; 95% CI: 0,62 – 2,54; $p=0,33$) e 54 apresentaram ocorrência de algum sintoma gastrointestinal (RR: 2.10; 95% CI: 0.95 – 4.61; $p=0.44$). Houve também a comparação da ocorrência de eventos entre pacientes em uso de coxibes e AINE (não seletivos) onde para eventos vasculares não houve diferença estatisticamente significativa com RR 1,01 (95% CI: 0,84 – 1,21) e $p=0,0335$. Porém, para eventos gastrointestinais os coxibes demonstraram melhor resultado RR: 0,57 (95% CI: 0,47 – 0,68) e $p=0,68$.

Em revisão sistemática⁶⁶ de estudos observacionais controlados, nos quais 30 estudos do tipo caso-controle incluindo 184.946 eventos cardiovasculares e 21 estudos de coortes com análise de cerca de 2.7 milhões de indivíduos expostos, extraiu-se o risco relativo ajustado para a maioria dos eventos cardiovasculares associados com o uso individual de AINE (seletivos e não seletivos), em diferentes doses, nas populações com baixo e alto risco de eventos. O rofecoxibe apresentou o maior risco relativo para eventos cardiovasculares (RR 1,45, 95% CI: 1,33-1,59), assim como o diclofenaco (RR 1,4, 95% CI: 1,27-1,55). O naproxeno e o ibuprofeno apresentaram os menores riscos (RR 1,09, 95% CI: 1,02-1,16) e (RR 1,18, 95% CI: 1,11-1,25), respectivamente. Para o ibuprofeno tal risco para eventos cardiovasculares foi associado às altas doses.

Em estudo de coorte⁶⁷ de 487.372 pacientes usuários de medicamentos anti-hipertensivos selecionados de uma base de dados estatísticos do Reino Unido, com uma média de 5,9 anos de seguimento, foram identificados 2.215 casos de lesão renal aguda (incidência 7/10 000 pacientes/ano). Utilizando uma análise do tipo caso-controle para o desfecho de lesão renal aguda, concluiu-se que os pacientes em uso de terapia tripla constituída por diurético, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ou bloqueadores dos receptores da angiotensina juntamente com AINE apresentaram um risco aumentado no desenvolvimento da lesão renal (RR 1,31, 95% CI: 1,12 a 1,53) e que este risco é maior nos primeiros 30 dias de tratamento concomitante (RR 1,82, 95% CI: 1,35 a 2,46).

Em coorte⁶⁸ de 121.722 pacientes idosos, em uso de coxibe e AINE (não seletivo),

selecionados de base de dados de saúde do Quebec, Canadá, foram identificados 4.228 casos de lesão renal aguda. Na análise caso-controle, a combinação do risco de lesão renal relacionadas ao uso de coxibe ou AINE não seletivo foi maior nos primeiros 30 dias de tratamento, com risco relativo ajustado RR 2,05 (95% CI: 1,61, 2,60).

22) Recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo ibuprofeno (400 mg com intervalo de 6 a 8 horas) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor no paciente com OA de quadril.

23) Para paciente com OA de quadril que apresente risco de evento cardiovascular recomendamos a substituição ou associação do AINE oral não seletivo naproxeno (250 a

24) 500 mg duas vezes ao dia) quando o paracetamol ou dipirona forem ineficazes ou insuficientes para o alívio da dor.

25) Recomendamos a avaliação prévia apropriada e monitoramento contínuo dos fatores de risco para doença cardiovascular, gastrointestinal ou renal para pacientes com OA de quadril que requeiram tratamento com AINE oral.

26) Recomendamos a prescrição com a menor dose do AINE oral escolhido e por menor período de tempo possível durante a fase aguda da dor nos pacientes com OA de quadril.

27) Recomendamos avaliar o balanço entre benefício e potencial dano ao prescrever AINE oral para pacientes que apresentem risco ou diagnóstico de doença cardiovascular, gastrointestinal ou renal.

Segundo dados de meta-análise⁶⁵ o risco relativo dos pacientes em uso de AINE (não seletivo e seletivos) concomitante com medicamento de ação de proteção gástrica apresentarem sintomas gastrointestinais é menor (RR:2,98; 95% CI: 1,75 a 5,09; p=0,22) que o risco daqueles que também estão em uso de AINE, porém, sem proteção gástrica (RR:6,14; 95% CI:1,49 – 25,32; p=0,22).

A diretriz do NICE incluiu um estudo⁷¹ que descreveu dois ECR, VENUS (n=844) e PLUTO (n=585), nos quais investigaram o efeito de um inibidor da bomba de próton (esomeprazol) nas doses de 20 mg e 40 mg versus placebo nos pacientes com OA ou artrite reumatoide em uso de AINE (não seletivo e seletivo) por mais de vinte e seis semanas. A ocorrência de úlceras gástricas ou duodenais e demais eventos gástricos superiores foram os desfechos avaliados. A incidência de úlcera nos pacientes em uso

de esomeprazol concomitante com AINE não seletivo foi 6,8% e 4,8% para 20 mg e 40 mg, respectivamente. Naqueles em uso de placebo a incidência do evento foi de 17,1% (95% CI 12,6 a 21,6). Nos pacientes em uso de AINE seletivo a incidência do evento foi de 0,9% e 4,1% para 20 mg e 40 mg, respectivamente. Enquanto que naqueles em uso de placebo a incidência do evento foi de 16,5% (95% CI 9,7 a 23,4).

28) Recomendamos prescrição concomitante de omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum) para pacientes que requeiram tratamento com AINE oral por mais de 5 dias e pacientes com história pregressa de eventos gastrointestinais.

A evidência proveniente de meta-análise⁶⁵ demonstra risco estatisticamente considerável para o aumento de sintomas gastrointestinais em pacientes que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses concomitante com AINE (não seletivo ou seletivo) RR: 5,37 (95% CI: 3,11 a 9,27); $p=0,0146$. Também é estatisticamente significativo o risco para eventos vasculares, principalmente sangramentos, RR: 1,36 (95% CI: 0,89 a 2,08); $p=0,97$.

29) Para pacientes com OA de quadril que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomendamos manter prescrição de paracetamol ou dipirona evitando prescrever um AINE (seletivo ou não seletivo).

Em ECR multicêntrico⁷² com 1.020 pacientes com OA de joelho ou quadril apresentando dor de intensidade entre 40mm a 100mm na EVA (0-100) os quais foram divididos para receberem diferentes doses de tramadol de liberação prolongada (100, 200, 300 e 400 mg) ou placebo, todas as doses do tramadol foram mais eficazes que o placebo ($p \leq 0.05$) na avaliação do índice WOMAC no domínio referente à dor na OA.

Ainda utilizando o WOMAC, quanto à função e rigidez articular, o estudo⁷¹ também demonstrou melhores resultados para os pacientes que utilizaram o tramadol, nas 03 diferentes doses em comparação ao placebo ($p \leq 0.05$).

Os eventos adversos (constipação, tonturas, náuseas, sonolência e cefaléia) ocorreram com maior frequência no grupo de pacientes em que foi administrado tramadol de liberação prolongada na dose de 400 mg.

Quanto à avaliação da qualidade de vida o estudo⁷² utilizou o escore SF-36 com

resultados também favoráveis ao tramadol ($p \leq 0,05$) para a qualidade do sono e a redução do despertar com dor.

O ECR⁷² concluiu que as doses entre 100 e 300 mg de tramadol de liberação prolongada apresentaram eficácia e melhor tolerabilidade para redução da dor e melhorada função geral do paciente com OA.

Em revisão sistemática com meta-análise⁷³ de 11 ECR, 1.019 pacientes com OA que receberam tramadol, ou tramadol associado ao paracetamol, apresentaram redução da dor (-8,5 unidades em escala de 0-100mm; 95% CI -12,0 a -5,0), comparados aos 920 pacientes que receberam placebo ou controle ativo (diclofenaco ou opióides fracos dextropropoxyphene /pentazocine). Em relação à função, a mensuração foi feita pelo escore WOMAC, que avalia dor, função e rigidez numa escala de 0-100, onde houve uma redução no escore de -0,34 (IC 95% -0,49 a -0,19) que representa uma melhora relativa em 8,5%. A revisão também avaliou a ocorrência de eventos adversos que resultaram em suspensão do tratamento. O resultado foi homogêneo I²: 38,8%, RR: 2,6 (IC 95% 1,96- 3,63), representando um risco aumentado de ocorrência de eventos adversos nos pacientes em uso de tramadol em comparação com o placebo. Nesta revisão tais eventos consistiram principalmente em náusea e constipação. O risco foi equivalente a um NNTH de 8 (IC 95%; 7-12).

O cloridrato de tramadol, substância ativa do tramal, é um analgésico pertencente à classe dos opióides que age no sistema nervoso central e tem por função o alívio da dor, mediante o bloqueio da transmissão de seus estímulos, através da atuação nas células nervosas específicas da medula espinhal e cérebro. É usado, principalmente, em caso de dor moderada a severa, de caráter agudo, subagudo ou crônico.⁷⁴

Não é recomendada doses de cloridrato de tramadol que excedam o limite diário de 400 mg. A partir deste limite, aumenta-se o risco de transtornos de consciência, elevação de pressão intra-craniana, epilepsia, convulsões, doença hepática ou renal, entre outros. O tramadol pode causar dependência se administrado por longos períodos.

Em pacientes dependentes de medicamentos, o tratamento deve ser realizado por períodos curtos e sob supervisão médica.⁷⁴

Uma segunda revisão sistemática⁷⁵ avaliou, prioritariamente, a ocorrência de eventos

adversos com o uso de diferentes formulações do tramadol, em pacientes com osteoartrite e dores musculoesqueléticas e neuropáticas. Dos 15 ensaios clínicos randomizados utilizados na revisão, apenas 2 estudos paralelos,^{76,77} duplos-cegos, estão relacionados com pacientes com dor articular (noceptiva). Os eventos adversos foram divididos em categorias: gastrointestinal (náusea, vômito, constipação) e neurológica (tontura, sonolência e cefaleia). Em uma população de 171 pacientes adultos com dor moderada a severa por osteoartrite, seguimento de 13 a 91 dias, foi utilizada como intervenção a dose de 150 a 400 mg/dia de tramadol de ação imediata (84) e placebo (87). Náusea e tontura foram os principais eventos adversos relacionados ao uso do tramadol, com RR: 3,47 e 4,34, respectivamente, seguido de cefaleia RR:1,93 e sonolênciaRR: 1,66. Em nenhum dos estudos houve registro de evento grave.

Não foram identificados estudos que comparassem diretamente tramadol e codeína. Analisando o PCDT da Dor crônica⁷⁸, identificamos 01 ECR⁷⁹, multicêntrico, duplo-cego, ativo-controlado, onde se avaliou durante 4 semanas, em um total de 462 pacientes, a eficácia e a segurança do tramadol associado ao paracetamol (37,5 mg/325 mg) comparado à codeína associada ao paracetamol (30 mg/300 mg) em pacientes com dor lombar crônica e dor devido a OA em qualquer articulação. Os resultados apontaram uma eficácia similar entre os grupos analisados. Em relação à incidência de eventos adversos, o grupo da codeína associada ao paracetamol apresentou mais sonolência (24% vs 17%) e constipação (21% vs 11%) em relação ao grupo do tramadol associado ao paracetamol.

Identificamos um estudo que avaliou o uso do tramadol associado ao AINE naproxeno. Após uma fase *open label* e *run in*, foi desenvolvido ECR, duplo-cego e placebo-controlado com 236 pacientes com OA de joelho em uso de até 1.000 mg de naproxeno para alívio da dor que comparou os pacientes para os quais foi inserida 200 mg de tramadol/dia com os que receberam placebo associado ao naproxeno. Neste estudo, a adição do tramadol 200 mg/dia resultou na redução da dose do naproxeno de 1000 mg para 250 mg/dia sem comprometimento do alívio da dor⁸⁰.

30) Para paciente com OA de quadril com dor persistente de moderada a intensa e que apresente contraindicações ou eventos adversos intoleráveis às terapias com

AINE dever ser prescrito opioide fraco como alternativa ou adjunto ao tratamento analgésico por curto período de dor aguda.

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, as injeções intra-articulares são eficazes e seguras para controle da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida?

Para redução da dor nos pacientes com OA do quadril as injeções intra-articulares não são tão comumente utilizadas como são nos pacientes com OA de joelho. Assim, as evidências que sustentam tal prática apresentam-se com limitações referentes ao tamanho da população estudada e à avaliação da intensidade da dor para a qual as injeções estariam indicadas.

Quanto às injeções de corticosteróides, a diretriz-fonte americana apresenta como evidência a revisão de literatura de Kruse⁸¹ que avaliou sobre eficácia e segurança desses medicamentos para o tratamento da OA do quadril. Apenas 04 dos estudos foram ECR enquanto os demais se trataram de outras revisões de literatura, estudo de casos e guias de práticas clínicas para OA.

Em um dos ECR⁸², duplo-cego, com 52 pacientes, Lambert comparou aqueles nos quais se administrou, guiado por fluoroscopia, 2ml do corticóide triancinolona e 10 mg de bupivacaína (n=21), com os pacientes nos quais se administrou 10 mg bupivacaína e solução salina (n=31). Após dois meses de seguimento foi observada, através do escore WOMAC, significativa redução da dor de 310.01mm para 157.4mm (49.2%), no grupo tratado, enquanto no grupo placebo a redução foi de 314.3mm para 306.5mm (2.5%), (P<0.0001). A resposta ao tratamento para dor foi maior no grupo tratado (67.7% dos pacientes alocados) em relação ao grupo placebo (23,8% dos pacientes alocados).

Utilizando o escore WOMAC, o estudo⁸² também apresentou significativa melhora quanto à rigidez e função articular no grupo tratado, respectivamente, de 137,4mm para 75,6mm (55%) e de 969,3 mm para 538,5mm (55%)(P<0,0001). O grupo placebo apresentou piora na rigidez e pequena melhora na função articular 970,9mm para 949,1mm (P<0,0001).

Em relação à qualidade de vida, através do escore SF-36 (0-100), o grupo tratado apresentou significativa melhora no domínio físico (de 25,73 para 31,01, P: 0,042) e social (de 55,65 para 66,94, P:0,042), em relação ao grupo placebo (de 25.50 para 26.58,

P: 0.042) e (de 55.36 para 53.57, P: 0.042), respectivamente.⁸²

Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de eventos adversos entre os grupos, porém, 01 paciente do grupo tratado com corticosteróide apresentou trombose venosa profunda 03 meses após a injeção intra-articular.

Kullenberg⁸³, em ECR duplo-cego com 80 pacientes, comparou aqueles nos quais se administrou, através de fluoroscopia, 80 mg de corticosteróide triancinolona sem anestésico (n=40) com os que se administrou apenas anestésico (n=40) usando avaliações para dor, função, amplitude de movimento e consumo de analgésicos, com intervalos de 03 e 12 semanas. Neste estudo⁸³ as injeções de corticosteróides demonstraram redução da dor nos dois momentos de avaliação (EVA: de 12,2mm para 3,8mm ± 2,6mm [03 semanas] e 7,9mm ± 3,9mm [12 semanas]). No grupo controle a redução não foi significativa (EVA: de 12,0mm para 12,4mm ± 1,8mm).

Quanto à função e amplitude de movimento as injeções de corticosteróides demonstraram pequena melhora através do índice de Kartz e Akpon⁸⁴ (Função: aumento de 2,0 para 3,6 ± 0,6 [03 semanas] e 2,9 ± 0,8 [12 semanas]; (Flexão: aumento de 94 para 102 ± 9,8). O mesmo não foi observado no grupo controle (Função: aumento de 2,2 para 2,0 ± 0,4); (Flexão: de 97 para 95 ± 4,9).

Outro ECR,⁸⁵ duplo-cego, com 101 participantes comparou pacientes nos quais se administrou, guiado por ultrassom, injeções de corticosteróide (n=32), ácido hialurônico (n=33) e solução salina (n=36). O desfecho “dor ao andar” foi avaliado após 14, 28 e 90 dias através da EVA. Houve significativa redução da dor no grupo do corticosteróide em relação ao placebo de solução salina (SMD=0,6 [95% CI: 0,1 a 1,1, P:0,021]), porém, o efeito apresentou curta duração, pois, em 90 dias, o efeito não foi observado. O grupo que utilizou o ácido hialurônico não apresentou efeito estatisticamente significativo em relação ao placebo de solução salina (SMD=0,4 [CI:-0,1 a 0,9; P:0,13). Neste estudo⁸⁵ não houve relato de eventos adversos graves ou infecção após as injeções intra-articulares, porém, alguns pacientes desenvolveram reações locais de dor e calor algumas horas ou alguns dias após as injeções.

Além dos já citados ECR, a revisão de literatura⁸¹, apresenta resultados de estudos não randomizados e não controlados nos quais, em sua maioria, o uso de injeções intra-articulares com hidrocortisona; triancinolona e metilprednisolona para tratamento da

OA do quadril resultaram em alguma redução da dor e melhora na função articular, porém, de curta duração.

Quanto à técnica de infusão das injeções intra-articulares no quadril, a revisão de Kruse⁸¹ encontrou como resultado dos estudos a recomendação de só realizá-la guiada por ultrassom ou fluoroscópio. Por ser adjacente a estruturas neurovasculares importantes (nervo femoral, nervo lateral e artéria femoral) durante o procedimento de injeção de medicamento na articulação do quadril, há comprovado risco de lesão destas estruturas, principalmente quando não guiado por imagem.

Kruse⁸¹ também aborda uma lista de contraindicações relatadas nos estudos como: a presença de prótese; suspeita ou presença de infecção; fratura; coagulopatia; terapia de anticoagulação; instabilidade articular; diabetes não controlada; lesão de pele ou partes moles adjacentes à articulação; além de hipersensibilidade aos medicamentos que se pretende infundir.

Em recente ⁸⁶ dos dados de 23 estudos que avaliaram a eficácia das injeções de ácido hialurônico para redução da dor na OA de quadril, verificou-se uma diminuição da EVA de -1,97 (95% CL, 2,83 a -1,12, $P < 0,0001$) no grupo dos pacientes que utilizaram as injeções. Porém, o autor ressalta ser difícil determinar a relevância clínica deste resultado uma vez que, em 06 dos ECR envolvidos na análise, houve uma redução de apenas -0,27 da EVA e que a maioria dos estudos tiveram tempo de seguimento menor que 06 meses.

Apesar das diretrizes fontes considerarem as injeções de corticosteroides para redução da dor e melhora da função articular nos pacientes com OA de quadril, o grupo elaborador desta adaptação brasileira do manejo não cirúrgico da OA de quadril decidiu por não recomendar tal prática. A fundamentação desta decisão se deve à incerteza sobre os benefícios compensarem os custos de implementação, uma vez que os estudos demonstraram curta duração dos resultados das injeções e apontaram para necessidade do ambiente cirúrgico e da ultrassonografia ou fluoroscopia para realização da técnica com segurança. Desta forma, uma provável variabilidade na adesão e na forma de implementação da técnica pelos médicos ortopedistas promove a incerteza sobre o balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis das injeções intra-articulares.

31) Não recomendamos as injeções intra-articulares de corticosteroides para controle da dor ou melhora da função em pacientes com OA de quadril.

32) Não recomendamos injeções intra-articulares de hialuronidase (ácido hialurônico) para controle da dor ou melhora da função em pacientes com OA de quadril.

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento conservador?

Para o alcance dos objetivos do tratamento da OA é necessário garantir a periodicidade das consultas a fim de que o diagnóstico seja bem estabelecido, assim como, que o tratamento seja devidamente orientado. O acompanhamento dos pacientes com OA de quadril é essencial para o monitoramento dos sintomas e da evolução da doença possibilitando rever a efetividade e a tolerabilidade do paciente aos medicamentos prescritos, minimizando danos associados aos eventos adversos e às interações medicamentosas com as terapêuticas de comorbidades presentes.

O grupo elaborador destas Diretrizes sugere que as consultas de acompanhamento do controle da dor e melhora da função nos pacientes com OA de quadril devam ser regulares, com prazos inicialmente acordados com o paciente. Se possível, anualmente. Tais consultas podem ter prazos menores para aqueles que apresentem estágios mais avançados da doença, menor resposta ao tratamento proposto, comorbidade e terapêuticas associadas.

33) Sugerimos que pacientes com sintomas de OA de quadril passem por consultas regulares. O prazo para as consultas deve ser acordado com o paciente.

34) Sugerimos a realização de no mínimo 02 consultas anuais para pacientes com OA de quadril que apresentem: outra articulação sintomática além do quadril; uma comorbidade e/ou que façam uso de mais de um medicamento.

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril quais estratégias podem ser adotadas no acompanhamento durante o tratamento conservador?

Para estimular a autogestão terapêutica é fundamental que o paciente entenda sua patologia, que as intervenções terapêuticas sejam com ele discutidas e suas dúvidas esclarecidas, melhorando a compreensão de sua condição e sua inserção no tratamento. Muitas intervenções terapêuticas dependem de mudanças de comportamento, desse

modo, precisam ser reforçadas e incentivadas.

Na diretriz fonte do NICE um estudo qualitativo⁸⁷ demonstrou que os pacientes com OA verbalizaram em entrevistas e responderam questionários sobre a necessidade de acompanhamento profissional proativo por mais tempo, com melhoria de informações sobre a doença, exercícios, dieta, uso de medicamentos, benefícios e riscos do procedimento cirúrgico, além de recuperação e reabilitação após a cirurgia de artroplastia. Assim, os pacientes sugeriram acesso a profissional de saúde com conhecimento especializado para orientá-los quanto ao manejo da doença e o momento mais adequado para a cirurgia. Alguns pacientes argumentaram que consultas regulares com informações sobre o curso provável da OA poderiam ajudá-los a fazer um melhor julgamento sobre a sua própria condição e que isso apoiaria a autogestão do tratamento, bem como, permitiria o encaminhamento para acesso a outros recursos e serviços.

35) Sugerimos incluir nas consultas para o paciente com OA de quadril esclarecimentos sobre: sua patologia e condição; a terapêutica proposta e quaisquer outras preocupações, além das possibilidades de acesso aos serviços de saúde.

Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quando a cirurgia de artroplastia deve ser indicada?

A realização de uma completa anamnese na primeira consulta do paciente portador de OA de quadril permite rever se todas as etapas da abordagem farmacológica e fisioterápica destas Diretrizes foram contempladas. Assim, é possível avaliar as condições do paciente para implementar as intervenções mais convenientes para o momento em que este se encontra.

36) O médico ortopedista pode assegurar que as principais opções de tratamento conservador foram oferecidas ao paciente antes da recomendação da artroplastia de quadril.

Apesar do aumento da demanda e realização da artroplastia de quadril, há pouca evidência disponível sobre em quais critérios deve estar baseada a decisão de indicá-la. A maior parte das evidências citadas nas diretrizes-fonte são pautadas em protocolos desenvolvidos com base no consenso de especialistas.¹ O objetivo de se estabelecer

alguns critérios para indicar o procedimento cirúrgico é quantificar os riscos e benefícios da artroplastia, a fim de informá-los ao paciente, além de prescrever ou referenciar o tratamento no momento mais adequado. Assim, quando as intervenções não cirúrgicas já não alcançam os resultados esperados, é o paciente quem decide seu próprio risco/benefício, juntamente com familiares, baseado na severidade dos seus sintomas, sua saúde geral, suas expectativas, estilo de vida e atividades.¹

Os instrumentos de avaliação específicos para OA, assim como os genéricos para qualidade de vida, podem auxiliar tanto o paciente quanto o profissional de saúde quanto à evolução dos sintomas de dor e disfunção articular no decorrer de todo manejo não cirúrgico.¹

Estudo observacional prospectivo de duas coortes independentes⁸⁸ formadas por um total de 929 (590/339) pacientes submetidos à artroplastia de quadril, em diferentes centros, os quais responderam instrumentos WOMAC antes e 06 meses após a cirurgia, desenvolveu uma árvore de decisão validada e baseada no estado de saúde e desfechos relacionados à qualidade de vida como proposta de respaldo ao chamado consenso de especialistas para a adequada indicação da artroplastia do quadril.

Neste estudo,⁸⁸ para classificar o procedimento cirúrgico realizado como apropriado ou necessário, a árvore de decisão proposta teve parâmetros estimados quanto ao ganho estatisticamente significativo (>30) nos domínios de dor e (>25) no de função, para os resultados do WOMAC após artroplastia, com odds ratio de 0,076 (95% CI 0,031 a 0,185). Assim, a árvore direciona para apropriada e/ou necessária indicação de artroplastia para os pacientes nos quais os resultados pré-operatórios do WOMAC para dor entre 40 e 60 com limitação funcional entre 60 e 100; dor entre 40 e 80 com limitação funcional entre 40 e 60; dor ≤ 40 com limitação funcional entre 60 e 80; dor ≥ 60 ou limitação funcional ≥ 60 . Embora tenha sugerido margens numéricas dos sintomas dor e função como critérios de decisão para a indicação da intervenção cirúrgica, o estudo ressalta que tal decisão depende de outros fatores e circunstâncias relacionadas ao paciente como condições clínicas e psicossociais.

37) O médico ortopedista pode encaminhar para cirurgia de artroplastia os pacientes com OA de quadril que apresentem sintomas com substancial impacto na qualidade de vida e que não estejam se beneficiando do tratamento não cirúrgico, antes que se estabeleçam total limitação e dor severa.

38) O médico ortopedista pode fundamentar a indicação da artroplastia através dos resultados das avaliações realizadas junto ao paciente, preferencialmente, através dos instrumentos específicos e genéricos.

Um estudo⁸⁹ de coorte prospectiva com 174 pacientes comparou os resultados da artroplastia em pacientes idosos (≥ 65 anos) com OA severa de joelho ou quadril. Após 12 meses de seguimento houve melhora em 24 pontos no resultado da avaliação de dor, rigidez e função do WOMAC nos pacientes que foram submetidos à artroplastia e apenas 0,5 naqueles que não foram submetidos ao procedimento cirúrgico ($P < 0,001$). Pacientes acima de 75 anos obtiveram melhora de até 19 pontos na avaliação do WOMAC neste primeiro ano após cirurgia. A média de tempo para recuperação da independência com a deambulação foi de 12 dias e para desempenhar as tarefas domésticas foi de 49 dias, mesmo para os pacientes acima de 75 anos.

Com objetivo de investigar se as características dos pacientes com OA afetam os resultados das cirurgias de artroplastia, uma revisão sistemática⁹⁰ de 64 estudos observacionais avaliou os seguintes desfechos após artroplastia: função, dor, realização da artroplastia de revisão e complicações pós-operatórias (a curto e longo prazo). O tamanho da amostra de cada estudo foi superior a 500 pacientes, de modo a garantir poder estatístico suficiente para avaliar o efeito de múltiplos fatores sobre os resultados. O tempo de seguimento variou de 06 semanas a 20 anos de pós-operatório. Dos 64 estudos, 38 eram focados na artroplastia de quadril. As características prognósticas dos pacientes avaliadas nos estudos incluíram: idade, sexo, raça, peso corporal, estado socioeconômico e profissão.

Nesta revisão⁹⁰, para artroplastia de quadril, idade e sexo foram os fatores prognósticos mais consistentemente avaliados nos estudos. A idade avançada dos pacientes foi relacionada a um pior prognóstico de função, especialmente entre as mulheres, porém, idade e sexo não influenciaram o desfecho dor. Pacientes jovens e do sexo masculino foram associados ao aumento do risco de revisão de artroplastia; pacientes idosos e do sexo masculino foram associados ao aumento do risco de mortalidade.

Uma revisão sistemática⁹¹ de estudos publicados entre 2000 e 2010 procurou sumarizar os achados sobre os fatores que apresentam associação estatisticamente significativa

quanto ao desfecho de revisão da artroplastia de quadril. Entre aqueles relacionados ao paciente estão: idade (pacientes jovens); comorbidade severa (segundo índice de Charlson); diagnóstico de necrose avascular; tamanhos extremos da cabeça do fêmur, obesidade e o sexo masculino.

Em estudo de caso-controle⁹² (719/836), com 12 anos de seguimento, a obesidade foi associada como um fator prognóstico para a revisão da artroplastia de quadril (OR 1,66, 95% CI: 1,24 a 2,22). O efeito da obesidade na incidência de complicações na artroplastia de quadril também foi avaliado em estudo de coorte prospectiva⁹³ com 2.495 pacientes submetidos à cirurgia, seguidos por 05 anos, onde os riscos relativos dos pacientes obesos para infecção e revisão foram maiores comparando com os pacientes não obesos (RR: 4,4, 95% CI:1,8 a 10,8) e (RR: 2,4, 95% CI:1,4 a 4,2), respectivamente.

Apesar desses achados, nenhum resultado pôde ser relatado como conclusivo no que diz respeito à influência dos fatores prognósticos estudados, o que sugere que os ortopedistas não devem restringir a indicação cirúrgica com base nas características dos pacientes. Seriam necessárias pesquisas com maior nível de evidência para fornecer tais critérios. Porém, a atenção ao paciente idoso encaminhado à artroplastia deve considerara análise dos riscos específicos destes pacientes na tentativa de reduzi-los.

Mesmo classificada como de grande porte, a artroplastia de quadril é uma cirurgia eletiva, o que permite identificação e controle das limitações clínicas individuais preexistentes e o cuidado quanto à possibilidade de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, complicações cardiológicas e respiratórias, além do risco da hemotransfuão, infecções, delírio e demência, através do acompanhamento clínico pré e perioperatório.⁹³ O risco cirúrgico, preditor de risco global, depende da atenção coordenada e integrada entre a equipe clínica/geriátrica, ortopédica, anestésica, intensivistas e demais profissionais de saúde. A escala do risco cirúrgico da American Society of Anesthesiology, conhecida por sua abreviação ASA, persiste como uma das mais utilizadas devido à sua praticidade e sensibilidade em prever o risco global de mortalidade do paciente de acordo com a sua idade e status funcional, independente do tipo de procedimento que será realizado.⁹⁴

O controle dos fatores de risco e a programação da intervenção cirúrgica nas melhores

condições técnicas possíveis são desejáveis, porém, a postergação da artroplastia do quadril, principalmente no paciente idoso, incorpora riscos inerentes à total limitação funcional e as consequências da imobilidade prolongada como a atrofia muscular, as úlceras de decúbito, a osteopenia e as pneumonias.⁹⁴

39) Fatores prognósticos específicos relacionados ao paciente incluindo idade, sexo, comorbidades e obesidade, não podem ser barreiras para o encaminhamento à cirurgia de artroplastia.

O paciente deve ser informado quanto à eficácia e eventuais riscos e benefícios do processo cirúrgico. A diretriz do Nice¹ incluiu um estudo transversal, um estudo longitudinal e sete estudos qualitativos, que continham dados relativos às necessidades de informação dos pacientes quanto ao momento adequado para a cirurgia de substituição articular.

O estudo transversal⁹⁵, com 300 pacientes com OA de joelho, quadril ou necrose avascular de quadril, analisou o conhecimento do paciente quanto ao procedimento de artroplastia. Os resultados revelaram que 94% dos pacientes sabiam sobre a cirurgia de substituição total da articulação, sendo que 77% obtiveram tal conhecimento através de amigos e parentes. A maioria dos pacientes apontou expectativas de vantagens quanto à cirurgia, 82% esperavam ter significativo alívio da dor após o procedimento, e 87% esperavam que a cirurgia de artroplastia melhorasse a mobilidade. Quanto às preocupações, as mais comuns relacionadas à cirurgia foram: necessidade do uso de cadeira de rodas após o procedimento (64%), ser dependente do cuidado de outras pessoas por mais de 03 meses (61%), e ter complicações pós-cirúrgicas (54%). Os pacientes não tiveram uma ideia realista sobre a sobrevida da prótese; 41% acharam que a prótese poderia durar menos de 10 anos e 34% não tinham nenhuma ideia sobre a sua longevidade.

A artroplastia de quadril é um procedimento cirúrgico com alto índice de sucesso quando avaliado por resultados relacionados à prótese e sua sobrevida, porém, muitos pacientes continuam com dor de intensidade significativa e limitações funcionais mesmo após substituição total da articulação.⁹⁶ Em revisão sistemática⁹⁷ de estudos prospectivos em população submetida à artroplastia total de quadril (ATQ) para

tratamento da OA, 06 coortes com 13031 pacientes avaliaram dados relacionados a intensidade da dor após o procedimento, com seguimento de 03 meses a 05 anos. A proporção de pacientes com dor avaliada como de moderada a severa, segundo WOMAC ou escala pré-fixada, variou de 7% a 23% depois da ATQ (perda de seguimento 5.8% a 47.6%).

Um estudo europeu multicêntrico⁹⁸ com 1327 pacientes submetidos a artroplastia de quadril buscou identificar melhora dos sintomas da OA comparando os resultados da avaliação dos pacientes no pré-operatório e 12 meses após a artroplastia, através do instrumento WOMAC. O estudo demonstrou que a média total dos resultados do WOMAC no pré-operatório foi de 58.3 (95% CI: 57.1 a 59.5) enquanto que 12 meses após artroplastia foi de 15.6 (95% CI: 14.1 a 17.1), resultando em uma estimativa média de melhora nos sintomas da OA de 35.9 (95% CI: 33.6 a 38.3) com perda de seguimento de 31.6%. Porém, uma média de 14% a 36% dos pacientes estudados não apresentaram melhora dos sintomas da OA após a artroplastia.

Alguns dos estudos qualitativos^{99,100,101} utilizados nas diretrizes fontes também apresentaram como resultados de suas análises os tipos de informações que os pacientes com OA gostariam de receber sobre o procedimento cirúrgico e a prótese. As informações específicas incluíram: a expectativa da sobrevida da prótese, os fatores de risco associados com a cirurgia, o tempo de recuperação, as complicações, opções de tratamento menos invasivas, a preservação de músculos e tendões, além do tamanho incisional. Nestes estudos, o acesso à cirurgia de artroplastia foi uma preocupação e para todos os pacientes submetidos à artroplastias de quadril e joelho, a reabilitação foi um importante marco para otimização da prótese e determinação do sucesso da cirurgia.

40) Quando discutido com o paciente a possibilidade da cirurgia de artroplastia o médico ortopedista pode fornecer informações sobre: benefícios e riscos do procedimento cirúrgico; recuperação e reabilitação necessária após cirurgia; além de como o acesso ao nível terciário de saúde e serviços de reabilitação está organizado em sua área local.

Uma revisão sistemática¹⁰² incluiu 15 estudos, entre os quais 9 descritivos e 6 ECR, que avaliaram pacientes aguardando a realização de artroplastia de quadril (n=788) ou

joelho (n=858), quanto às mudanças na dor e função. A média de idade dos pacientes variou de 59 a 72 anos. O período médio de espera pela cirurgia variou de 42 a 399 dias. Dor e função foram avaliadas através do questionário WOMAC.

Nesta revisão,¹⁰² não foram encontradas mudanças estatisticamente significativas quanto à dor e função nos pacientes em estágio avançado da OA de quadril, aguardando a cirurgia em período de tempo menor que 180 dias. A proporção da população que teve piora clínica (até 10% de agravamento) durante o período de espera foi de 17% a 35% para o estado funcional e de 25% a 27% para a dor. As conclusões desta revisão apresentam como limitações o pequeno número de estudos de qualidade, além dos resultados inconsistentes da análise de sensibilidade. Não foram encontrados estudos de qualidade que tenham avaliado mudanças de dor e função por período superior a 180 dias.

41) Para paciente com OA de quadril com indicação para cirurgia de artroplastia, poder ser solicitada radiografia simples quando agendada a consulta de preparação cirúrgica para até 06 meses.

A artroscopia é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo que tem como proposta reduzir a evolução dos processos degenerativos da OA, podendo oferecer ao paciente a melhora da função articular^{103,104,105}. Embora apareça em alguns estudos como uma opção cirúrgica que pode anteceder a artroplastia, a deficiência de ECR com qualidade metodológica não permite uma recomendação baseada em evidências que demonstrem benefícios superiores aos riscos de um procedimento cirúrgico na articulação do quadril com o objetivo de postergar a artroplastia.

42) Artroscopia, debridamento ou limpeza artroscópica não são recomendadas como parte de tratamento da OA no quadril.

GLOSSÁRIO

TERMOS	DEFINIÇÕES
Abstract	Resumo de um estudo no idioma inglês que pode ser publicado sozinho ou como uma introdução para um artigo científico completo.
Algoritmo	Sequência finita de regras, raciocínios ou operações que, aplicada a um número finito de dados, permite solucionar classes semelhantes de

TERMOS	DEFINIÇÕES
	problemas.
Aplicabilidade	O grau em que é provável que os resultados de uma observação, estudo ou revisão se aplique à prática clínica. Característica ou particularidade do que é aplicável.
Associação	Relacionamento estatístico entre dois ou mais eventos, características ou outras variáveis, que pode ou não ser causal.
Comorbidade	A co-existência de mais de uma doença ou de uma doença adicional em um indivíduo, ou seja, quando duas ou mais doenças estão etiologicamente relacionadas.
Desfecho	Medida dos resultados possíveis que podem resultar da exposição a uma intervenção preventiva ou terapêutica.
Efeito	É a associação observada entre intervenções e resultados ou uma estatística para resumir a força da associação observada.
Efetividade	É a qualidade do que atinge seu objetivo, ou seja, quando uma intervenção produz um benefício geral de saúde na prática clínica.
Eficácia	Mede a relação entre o efeito da ação e os objetivos pretendidos.
Ensaio Clínico Randomizado (ECR)	Estudo comparativo em que os participantes são alocados aleatoriamente para grupos de intervenção e controle para que as diferenças nos resultados entre os grupos possam ser analisadas.
Estudo de Coorte	Estudo de acompanhamento que pode ser retrospectivo ou prospectivo. Grupos de indivíduos a serem seguidos são definidos baseados na presença ou ausência de exposição a um fator de risco.
Evidência	Informação em que a decisão ou orientação é baseada. As provas são obtidas mediante ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, opinião de especialistas (profissionais clínicos ou pacientes).
Extrapolação	Em análise de dados, designa o valor de um parâmetro fora do intervalo de valores observados.
Grupo Controle	Grupo de pacientes que são selecionados para estudo, porém, sem tratamento de efeito conhecido ou placebo (tratamento simulado), no intuito de servir de comparação a um grupo que recebeu um tratamento experimental, tal como um novo medicamento.
Heterogeneidade	Termo usado em meta-análises e revisões sistemáticas quando os resultados ou estimativas dos efeitos de tratamento pareçam ser bem diferentes. Esses resultados podem ocorrer como consequência de diferenças entre os estudos, em termos de populações de pacientes, medidas de resultados, definição de variáveis ou duração do follow-up.
Intervalo de Confiança (IC)	Variação de valores para um parâmetro de população desconhecida, estabelecido como “confiança” (convencionalmente 95%) que contém o verdadeiro valor. Esse valor de “confiança” significa que a proporção de intervalos realmente contém o valor verdadeiro, se o método utilizado para o cálculo desse intervalo for repetido várias vezes.
Intervenção	Ação ou cuidado em saúde destinado a beneficiar o paciente, como por exemplo, tratamento farmacológico, psicológico, procedimento

TERMOS	DEFINIÇÕES
	cirúrgico e outros.
Meta-análise	Técnica estatística que combina resultados de vários estudos que abordam a mesma questão e informações sobre os mesmos resultados, tendo como objetivo produzir informações mais precisas e claras dos dados desses estudos. Em geral, é mais confiável como instrumento para confirmar ou refutar uma hipótese, quando comparado aos ensaios individuais.
Parestesia	Sensações cutâneas subjetivas (ex: formigamento, frio, calor, pressão etc) que podem ser vivenciadas sem a presença de estímulos, podendo ocorrer caso algum nervo sensorial seja afetado, seja por contato ou pelo rompimento de terminações nervosas.
Placebo	Um procedimento ou medicamento inativo efisicamente semelhante que é usado como um comparador em ensaios clínicos controlados.
Poliartralgia	Dor em várias articulações.
Prognóstico	Provável curso ou desfecho de uma doença. Fatores prognósticos são características do paciente ou da doença que influenciam no curso da mesma. Um bom prognóstico está associado à baixa taxa de resultados indesejáveis, assim como um prognóstico ruim está atrelado a uma alta taxa desses resultados.
P-Valor	É a probabilidade de que uma diferença observada possa ter ocorrido por acaso, assumindo de fato que não existe qualquer diferença significativa entre as médias das observações.
Qualidade de Vida	É o bem estar físico, social e mental do indivíduo, e não meramente a ausência de doença.
Revisão Sistemática	Pesquisa que resume as evidências de uma questão formulada de acordo com protocolo previamente definido, usando métodos sistemáticos e explícitos para identificação, seleção e avaliação de estudos relevantes, e para extrair, agrupar e relatar suas conclusões. A meta-análise estatística pode ou não ser utilizada.
Risco Relativo (RR)	É o número de vezes mais ou menos provável de um evento ocorrer em um grupo quando comparado a outro grupo. O risco relativo é calculado mediante a relação de probabilidade do evento no grupo exposto ocorrer contra o grupo não exposto.
Seguimento	Observação de um indivíduo, grupo ou população inicialmente definidos, cujas características apropriadas foram observadas e avaliadas ao longo de um período de tempo, no intuito de verificar a possível existência de alterações no estado de saúde ou variáveis relacionadas à saúde

Lista de Siglas

Sigla	Significado
OA	Osteoartrite

Sigla	Significado
AMBASA	Associação Médica Brasileira American Society of Anesthesiology
ATACP	Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
SUS	Sistema Único de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
MS	Ministério da Saúde
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
IMC	Índice de Massa Corpórea
NATS	Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NICE	National Clinical Guideline Centre
SF 6D	Short Form 6 Dimensions
AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
COX	Ciclooxigenase
OMS	Organização Mundial de Saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
KL	Kellgren & Lawrence
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
EVA	Escala Visual Analógica
ANOVA	Análise de Variância
US	Ultrassonografia
RM	Ressonância Magnética
HAS	Harris Hip Score
ATQ	Artroplastia Total de Quadril
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
NNT	Number Needed to Treat / Número Necessário de pacientes para Tratar
CI / IC	Confidence Interval / Intervalo de Confiança
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RR	Risco Relativo
ES	Effect Size / Tamanho Padrão
SMD	Standard Mean Difference / Diferença de Média Padronizada

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- National Institute for Health and Care Excellence NICE. National Clinical Guideline Centre. Guideline development group/ Clinical guideline CG177. Osteoarthritis - Care and management in adults; London: 2008 update 2014 [acesso em: agosto 2015] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
- 2- Projeto Diretrizes AMB e CFM. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. p1-8, 2003 [acesso em: agosto 2015] Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf.
- 3- Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Nº 2.009 em 13 de set de 2012. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). Diário Oficial da União nº 179, 14 de set 2012.
- 4- Presidência da República (Brasil). Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União de 29 de abril 2011.
- 5- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Brasília: MS, 2014.108p
- 6- Department of Defense (US). Department of Veterans Affairs VA/DoD (US). Clinical Practice Guideline. The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis. VA/DoD Evidence Based Practice. Washington, DC; 2014.
- 7- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. Bmj. 2008 May 10;336(7652):1049-51.
8. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. Allergy. 2011 May;66(5):588-95
- 9- Zimmermann IR. Orientações para o uso do GRADE na avaliação das evidências. Abracit: Florianópolis, 2011. 22p.
- 10- Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization. 2003; 81(9):646-656
- 11- Cameron KL, Hsiao MS, Owens BD, Burks R, Svoboda SJ. Incidence of physician-diagnosed osteoarthritis among active duty United States military service members. Arthritis Rheum. Oct 2011;63(10):2974-2982.
- 12- Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of disease - A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Summary; 1996: World Health Organization.
- 13- Ministério da Previdência Social (Brasil) [homepage na internet] . Previdência Social. AEAT Infologo. Base de Dados Estatísticos de Acidentes do Trabalho. Estatísticas de Acidentes do Trabalho. Acidentes do Trabalho por CID. [acesso em: Dezembro de 2015] Disponível em: <http://www.previdencia.gov.br/dados-abertos/dados-abertos-sst/>

- 14- Departamento de informática do SUS – DATASUS [homepage na internet]. Informações de Saúde (TABNET); [acesso em: outubro de 2015] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- 15- Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, Jiranek WA, Berry DJ. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; Vol 97, n 17: 1386-97
- 16- Ferves B, Burges JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, Coulombe M, Poirier M, Burnand B. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *International Journal for Quality in health Care.* 2006; Vol18, n 3: Oxford University Press. 167-176
- 17- Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *Canadian Medical Association CMAJ.* 2010; 182(2), E78- E84
- 18- AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. Versão em português elaborada sob a coordenação do NATS GHC/DECIT/MS. [acesso em: Junho de 2015]. Disponível em: http://www.agreetrust.org/wpcontent/uploads/2013/06/AGREE_II_Brazilian_Portuguese.pdf
- 19- Kinds MB, Welsing PMJ, Vignon EP, Bijlsma JWJ, Viergever MA, Marijnissen ACA, Lafeber FPJG. A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis and Cartilage.* Elsevier Ltd. 2011; 19: 768- 778. doi:10.1016/j.joca.2011.01.015
- 20- Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol* 2005;24(1):29-37.
- 21- Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17(4):255-63.
- 22- Gunther KP, Sturmer T, Sauerland S, Zeissig I, Sun Y, Kessler S, et al. Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(12):717-23.
- 23- Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M, Mazieres B, et al. Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. *Ann Rheum Dis* 1996;55(6):356-62.
- 24- Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan PG. A systematic review of ultrasonography in Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:611–619. doi:10.1136/ard.2008.102434.
- 25- Salaffi F, Cavalieri F, Nolli M, Ferraccioli G. Analysis of disability in knee osteoarthritis. Relationship with age and psychological variables but not with radiographic score. *Journal of Rheumatology.* 1991; 18(10):1581-1586
- 26- Lopes AD, Ciconelli RM, Reis FB. Medidas de avaliação de qualidade de vida e estados de saúde em ortopedia. *Rev Bras Ortop.* 2007;42(11/12):355-9.
- 27- Beaton DE, Schemitsch E. Measures of health-related quality of life and physical function. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; (413):90-105.
- 28- Gay RE, Amadio PC, Johnson JC. Comparative responsiveness of the disabilities of the arm, shoulder, and hand, the carpal tunnel questionnaire, and the SF-36 to

- clinical changeafter carpal tunnel release. J Hand Surg [Am]. 2003;28(2):250-4.
- 29- Teixeira-Salmela LF, Magalhaes LC, Souza AC, Lima MC, LimaRCM, Goulart F. Adaptação do Perfil de Saúde de Nottingham: um instrumento simples de avaliação da qualidade de vida. CadSaúde Pública = Rep Public Health. 2004;20(4):905-14.
- 30- Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. Scand J Rheumatol. 1995;24(2):61-3. Comment on: Scand J Rheumatol. 1995;24(2):64-8. Scand J Rheumatol. 1995;24(2):69-75.
- 31- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. J Clin Epidemiol.1993;46(12):1417-32. Comment in: J Clin Epidemiol. 1994;47(12):1465-6
- 32- Guimarães RP, Alves DPL, Silva GB, Bittar ST, Ono NK, Honda E, Polesello GC, Ricioli Junior W, Carvalho NAA. Tradução e adaptação transcultural do instrumento de avaliaçãodo quadril "Harris Hip Score". Acta Ortop Bras. [online]. 2010; 18(3):142-7. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>
- 33- Gignac MA, Davis AM, Hawker G, Wright JG, Mahomed N, Fortin PR et al. "What do you expect? You're just getting older": A comparison of perceived osteoarthritis-related and aging-related health experiences in middle- and older-age adults. Arthritis and Rheumatism. 2006; 55(6):905-912
- 34- Ballantyne PJ, Gignac MA, Hawker GA. A patient-centered perspective on surgery avoidance for hip or knee arthritis: lessons for the future. Arthritis and Rheumatism. 2007; 57(1):27-34
- 35- Gignac MA, Davis AM, Hawker G, Wright JG, Mahomed N, Fortin PR et al. "What do you expect? You're just getting older": A comparison of perceived osteoarthritis-related and aging-related health experiences in middle- and older-age adults. Arthritis and Rheumatism. 2006; 55(6):905-912
- 36- Hampson SE, Glasgow RE, Zeiss AM. Personal models of osteoarthritis and their relation to self-management activities and quality of life. Journal of Behavioral Medicine. 1994; 17(2):143-158
- 37- Wallis JA, Taylor NF. Pre-operative interventions (non-surgical and non-pharmacological) for patients with hip or knee osteoarthritis awaiting joint replacement surgery e a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage 19 (2011) 1381-1395
- 38- Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E . Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Ann Phys RehabilMed (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.02.00>
- 39- Hengeveld E, Banks K. Maitland's Vertebral Manipulation: Management of Neuromusculoskeletal Disorders. Elsevier Limited, 2013. ISBN 9780702040665.
- 40- Hoeksma HL, Dekker J, Runday HK, Heering A, van der Lubbe N, Vel C, Breedveld FC, van den Ende CHM. Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: a randomized clinical trial. Arthritis Care and Research 2004;51(5):722e9.
- 41- Beumer L, Wong J, Warden SJ, Kemp JL, Foster P, Crossley KM. Effects of exercise and manual therapy on pain associated with hip osteoarthritis: a systematic

- review and meta- analysis. Br J Sports Med, v. 50, n. 8, p. 458-63, Apr 2016. ISSN 0306-3674.
- 42- Wang Q, Wang T, Qi X, Yao M, Cui X, Wang Y, Liang Q. Manual Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Pain Physician, v. 18, n. 6, p. E1005-20, Nov 2015. ISSN 1533-3159.
- 43- ATACP. Aquatic Therapy Association of Chartered Physiotherapists. 2016. Disponível em: < <http://www.wcpt.org/apti/terminology> >. Acesso em: 05 de janeiro de 2016.
- 44- Bartels EM, , Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsoe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. Cochrane Database SystRev, v. 3, p. Cd005523, 2016. ISSN 1361-6137.
- 45- Waller B, Ogonowska-Slodownik A, Vitor M, Lambeck J, Daly D, Kujala UM, et al. Effect of therapeutic aquatic exercise on symptoms and function associated with lower limb osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. Phys Ther, v. 94, n. 10, p. 1383- 95, Oct 2014. ISSN 0031-9023.
- 46- Barker AL, Talevski J, Morello RT, Brand CA, Rahmann AE, Urquhart DM. Effectiveness of aquatic exercise for musculoskeletal conditions: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil, v. 95, n. 9, p. 1776-86. 2014. ISSN 0003-9993.
- 47- Romeo A. et al. Manual therapy and therapeutic exercise in the treatment of osteoarthritis of the hip: a systematic review. Rheumatism, v. 65, n. 2, p. 63-74, 2013. ISSN 0048-7449 (Print) 0048-7449.
- 48- Kisner C, Colby LA. Exercícios Terapêuticos - Fundamentos e Técnicas. Manole. 2015, 6ª ed.
- 49- Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Does land-based exercise reduce pain and disability associated with hip osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage 18 (2010) 613-620. doi:10.1016/j.joca.2010.01.003.
- 50- Hernandez-Molina G, Reichenbach S, Zhang B, Lavalley M, Felson DT. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis. Arthritis Rheum. 2008;59:1221-8.
- 51- Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, Foster NE. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. Br J Sports Med 2014;48:1579. doi:10.1136/bjsports-2014-5555rep
- 52- CCAOM. Council of Colleges of Acupuncture and Oriental Medicine. 2016. Disponível em: < <http://www.ccaom.org/default.asp> >. Acesso em: 06 de maio de 2016.
- 53- Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, van der Windt DAWM, Berman BM, Bouter LM. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001977. DOI: 10.1002/14651858.CD001977.pub2.
- 54- Fink MG, Wipperman B, Gehrke A. Non-specific effects of traditional Chinese acupuncture in osteoarthritis of the hip. Complementary therapies in medicine. 2001; 9(2):82-9. 11444887 [PubMed: 11444887].
- 55- Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture

- in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm. *Arthritis and rheumatism*. 2006; 54(11):3485–93.17075849 [PubMed: 17075849].
- 56- Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor crônica. In MS(Brasil), SAS. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 195-219p.
- 57- Schestatsky P, Torres VF, Chaves MLF, Ehlers BC, Mucenic T, Caumo W, Nascimento O, Bennett MI. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. *Pain Medicine* 2011; 12: 1544–1550
- 58- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
- 59- Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- 60- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiodt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM e The Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005; 42 (6):1364-1372
- 61- Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte J, Anderson T, Levy M, Shapiro S, Young NS. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am. J. Hematol*. 2006; 81:65–67.
- 62- Amerschlack N, Maluf E, Pasquini R, Eluf-Neto J, Moreira FR, Cavalcanti AB, Okano IR, Falcão RP, Pita MT, Logetto SR, Rosenfeld LG, Lorand-Matze IGH. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The LATIN study. *São Paulo med J*. 2005; 123 (3): 101-4.
- 63- International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study(The Boston Study)- Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. *JAMA*, 256:1749-1757, 1986. In ANVISA. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona (Relatório Final). Brasília; 2001.Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>
- 64- ANVISA. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona (Relatório Final). Brasília; 2001. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>
- 65- C Baigent, N Bhala, J Emberson, H Halls, L Holland, A Merhi, K Wilson. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894): 769–779. PMC3778977. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
- 66- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Medicin*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.

- Epub 2011 Sep 27.
- 67- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013;346:e8525.doi: 10.1136/bmj.e8525
 - 68- Schneider V, Le´vesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164 (9):881–889.
 - 69- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *www.thelancet.com* Published online March 17, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30002-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30002-2)
 - 70- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086. doi:10.1136/bmj.c7086
 - 71- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(4):701-710
 - 72- Gana TJ1, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, Vorsanger GJ. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jul;22(7):1391-401. PMID: 16834838 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 - 73- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
 - 74- TRAMAL® Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda. Cápsulas 50 mg. Acesso em dezembro/2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9920_542015&pIdAnexo=2944551
 - 75- Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Current Medical Research & opinion*. 26 (1): Informa UK, 2010, 239-51
 - 76- Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, et al. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res* 2001;62:113-28
 - 77- Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63
 - 78- Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor crônica. In MS(Brasil), SAS. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 195-219p.
 - 79- Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the

- management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23(9):1429-45.
- 80- Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul;42(7):1370-7.
- 81- Kruse DW. Intraarticular cortisone injection for osteoarthritis of the hip. Is it effective? Is it safe? *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008; 1:227–233. DOI 10.1007/s12178-008-9029-0.
- 82- Lambert RGW, Hutchings EJ, Grace MGA, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56 (7): 2278–287. DOI 10.1002/art.22739
- 83- Kullenberg B, Runesson R, Tuvhag R, Olsson C, Resch S. Intraarticular corticosteroid injection: pain relief in osteoarthritis of the hip? *J Rheumatol* 2004;31:2265-8
- 84- Katz S, Akpom CA. Index of ADL. *Med Care* 1976;14:116-8. In Kullenberg B, Runesson R, Tuvhag R, Olsson C, Resch S. Intraarticular corticosteroid injection: pain relief in osteoarthritis of the hip? *J Rheumatol*. 2004;31:2265-8
- 85- Qvistgaard E, Christensen R, Torp-Pedersen S, Bliddal H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis and Cartilage*. Copenhagen. Elsevier Ltda. 2006;14:163-170. doi:10.1016/j.joca.2005.09.007
- 86- Lieberman JR, Engstrom SM, Solovyova O, Grady JJ. Is intra-articular hyaluronic acid effective in treating osteoarthritis of the hip joint? *J Arthroplasty*. 2015; 30(3):507-11. doi:10.1016/j.arth.2013.10.019.
- 87- Mann C, Gooberman-Hill R. Health care provision for osteoarthritis: concordance between what patients would like and what health professionals think they should have. *Arthritis Care and Research*. 2011; 63(7):963-972
- 88- Quintana JM, Bilbao A, Escobar A, Azkarate J, Goenaga JI. Decision trees for indication of total hip replacement on patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2009;48:1402– 1409. doi:10.1093/rheumatology/kep264
- 89- Hamel MB, Toth M, Legedza A, Rosen MP. Joint Replacement Surgery in Elderly Patients With Severe Osteoarthritis of the Hip or Knee. *Arch Intern Med*. 2008;168(13):1430-1440
- 90- Santaguida PL, et al .Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can J Surg*, Vol. 51, No. 6, December 2008.
- 91- Prokopetz JJZ, Losina E, Bliss RL, Wright J, Baron JA, Katz JN. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012. 13:251.
- 92- Wright EA, Katz JN, Baron JA, Wright RJ, Malchau H, Mahomed N, Prokopetz JJZ, Losina. Risk factors for revision of primary total hip replacement: Results from a national case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(12): 1879–1885. doi:10.1002/acr.21760.
- 93- Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zucher L, Hoffmeyer P. Differences in Outcomes of Obese Women and Men Undergoing Primary Total Hip Arthroplasty. *Arthritis &*

- Rheumatism (Arthritis Care & Research). 2007. 57 (2): 327–334. DOI 10.1002/art.22542
- 94- Leme LEG, Sitta MC, Toledo M, Henriques SS. Cirurgia Ortopédica em idosos: aspectos clínicos. Rev Bras Ortop. 2011;46(3):238-46.
 - 95- Cheung KW, Chung SL, Chung KY, Chiu KH. Patient perception and knowledge on total joint replacement surgery. Hong Kong Medical Journal. 2013; 19(1):33-37
 - 96- Ng CY, Ballantyne JA, Brenkel IJ. Quality of life and functional outcome after primary total hip replacement: a five-year follow-up. J Bone Joint Surg [Br] 2007;89-B:868-73.
 - 97- Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. BMJ Open 2012;2:e000435. doi:10.1136/bmjopen-2011-000435.
 - 98- Judge A, Cooper C, Williams S, Dreinhoefer K, Dieppe P. Patient-reported outcomes one year after primary hip replacement in a European collaborative cohort. Arthritis Care & Research. 2010, 62 (4): 480–8. DOI 10.1002/acr.20038
 - 99- Demierre M, Castelao E, Piot-Ziegler C. The long and painful path towards arthroplasty: a qualitative study. Journal of Health Psychology. 2011; 16(4):549-560
 - 100- Hudak PL, Clark JP, Hawker GA, Coyte PC, Mahomed NN, Kreder HJ et al. "You're perfect for the procedure! Why don't you want it?" Elderly arthritis patients' unwillingness to consider total joint arthroplasty surgery: a qualitative study. Medical Decision Making. 2002; 22(3):272-278
 - 101- Karlson EW, Daltroy LH, Liang MH, Eaton HE, Katz JN. Gender differences in patient preferences may underlie differential utilization of elective surgery. American Journal of Medicine. 1997; 102(6):524-530
 - 102- Hoogeboom TJ, van den Ende CHM, van der Sluis G, Elings J, Dronkers JJ, Aiken AB, van Meeteren NLU. The impact of waiting for total joint replacement on pain and functional status: a systematic review. Osteoarthritis and Cartilage (2009) 17: 1420-1427
 - 103- Zhang Y, Tikkinen KAO, Agoritsas T, Ayeni OR, Alexander P, Imam M, Yoo D, Tsalatsanis A, Djulbegovic B, Thabane L, Holger Schünemann, Gordon H Guyatt. Patients' values and preferences of the expected efficacy of hip arthroscopy for osteoarthritis: a protocol for a multinational structured interview-based study combined with a randomized survey on the optimal amount of information to elicit preferences. BMJ Open 2014;4:e005536. doi:10.1136/bmjopen-2014-005536
 - 104- Kemp JL, Collins NJ, Makdissi M, Schache AG, Machotka Z, Crossley K. Hip arthroscopy for intra-articular pathology: a systematic review of outcomes with and without femoral osteoplasty. Br J Sports Med 2012; 46:632–643. doi:10.1136/bjports-2011-090428
 - 105- Dall'Oca C, Trivellin G, D'Orazio L, Sambugaro E, Mezzari S, Zanetti G, Corbo VR, Magnan B. Hip arthroscopy in osteoarthritis consequent to FAI. Acta Biomed. 2016 Apr 15;87 Suppl 1:46-52.
 - 106- Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Questionário SF-6D Brasil: Modelos de Construção e aplicações em economia da saúde. Rev Assoc Med Bras

2010; 56(4): 409-14

- 107- Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, 2011; 16(7): 3103-3110
- 108- Fernandes MI, Ferraz MB, Ciconelli RM. Tradução e Validação do Questionário de Qualidade de Vida Específico para Osteoartrose (WOMAC) para a Língua Portuguesa. *Revista Paulista de Reumatologia*. 2003; v.2 (3).

Versão preliminar

APÊNDICE D

GRUPO DESENVOLVEDOR E DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

GRUPO ELABORADOR

Os membros do grupo elaborador declaram não possuir vínculos ou patrocínios que possam ser incluídos como conflitos de interesse no desenvolvimento destas Diretrizes.

Cristiane Rocha de Oliveira: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Marco Bernardo Cury: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia; Chefe do Centro de Atenção Especializada do Quadril.

Ana Carolina Abdon Guimarães: Médica, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia; Centro de Atenção Especializada do Quadril.

Grasiela Martins da Silva: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Quenia Cristina Persiliana Dias: Enfermeira, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada no Núcleo de avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Dângelo José de Andrade Alexandre: Fisioterapeuta, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Unidade de Reabilitação do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Letícia Provenzano: Bibliotecária, funcionária pública federal do Ministério da Saúde, lotada na Biblioteca do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Carlos Saldanha: Bibliotecário, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Biblioteca do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

David Martins: Bacharel em Ciência da computação. Celetista formal do Ministério

da Saúde, lotado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como Desenvolvedor de sistemas.

Samuel Simoes Ramos: Desenvolvedor júnior de Sistemas Web. Celetista formal do Ministério da Saúde, lotado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

GRUPO CONSULTOR:

Airton Tetelbom Stein: Médico, Coordenador do Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Grupo Hospitalar Conceição, Professor Titular de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e Professor Adjunto do Curso de Pós-graduação de Promoção de Saúde da Universidade Luterana do Brasil. É membro do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA e da ULBRA. Conselheiro do CREMERS. É coordenador do grupo de trabalho de métodos da REBRATS.

Márcio Curi Rondinelli: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, chefe do serviço de Clínica da Dor do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Emílio Henrique Carvalho de Almendra Freitas: Médico ortopedista, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Felipe de Paiva Carvalho: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Osamu de Sandes Kimura: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Fernando M. de Pina Cabral: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

Artur Shioji Ferradosa: Médico, funcionário público federal do Ministério da Saúde, lotado na Divisão de Atenção Especializada do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia.

APÊNDICE E

METODOLOGIA DETALHADA

Em novembro de 2014, o NATS do INTO, em parceria com o Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva (CEPESC), encaminhou proposta para carta acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) na qual eram sugeridos, entre outros produtos, a elaboração de PTC de tecnologias e PCDT, com ênfase em traumatologia e ortopedia.

Buscando readequar a proposta para melhor atender as reais necessidades do SUS, em reunião realizada em 18/03/2015 entre a direção do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e a direção do INTO, ficaram definidas as alterações dos principais produtos da Carta Acordo BR/LOA/1500003 – CEPESC/ INTO, sendo aprovadas e validadas junto a OPAS em abril de 2015, nos quais se encontram as Diretrizes para tratamento não cirúrgico da Osteoartrite de quadril.

Apesar de terem sido elaboradas, em 2003, diretrizes para o tratamento não cirúrgico da OA pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR),² algumas perguntas em saúde não foram abordadas e já se faz necessária a atualização de suas recomendações.

No processo de construção destas Diretrizes, o método ADAPTE foi utilizado para adaptação das diretrizes internacionais encontradas para o contexto cultural e organizacional brasileiro.

O processo de adaptação consiste em três fases principais: fase da configuração; fase da adaptação e fase da finalização.

1) FASE DE CONFIGURAÇÃO

Para a fase de configuração, onde o objetivo é preparar os recursos financeiros, materiais e humanos, foi realizado edital para seleção de bolsistas de pesquisa através do CEPESC.

1.1) EDITAL

O edital foi publicado em Junho de 2015, com previsão de contratação de 17 bolsistas.

Os valores das bolsas foram escalonados de acordo com a experiência profissional, perfil, requisitos e atividades a serem realizadas por cada bolsista.

A seleção dos candidatos foi realizada por meio de análise do Curriculum Lattes e de entrevista presencial.

Os contratos foram firmados mediante a apresentação da documentação requerida e de acordo com a necessidade do coordenador do grupo executor da Carta Acordo para execução do projeto.

1.2) PERFIL DA EQUIPE SELECIONADA

A equipe selecionada para elaboração das Diretrizes e demais produtos da Carta Acordo foi composta por técnicos de nível superior com experiência na utilização de ferramentas metodológicas em pesquisa e avaliação de tecnologias em saúde; médicos ortopedistas especialistas, fisioterapeuta, bibliotecários e desenvolvedores de sistema e tecnologia da informação.

2) FASE DA ADAPTAÇÃO

2.1) DEFINIR O ESCOPO DAS DIRETRIZES

A decisão do grupo elaborador em considerar a OA de quadril separada da OA de joelho foi devido às diferenças na história natural e desfechos destes acometimentos.

A OA de quadril é considerada uma das piores manifestações da patologia no que diz respeito à localização articular. O conhecimento sobre a progressão dos sintomas é pequeno, porém, é sabido que um grande número de pacientes apresenta piora dos sintomas levando à indicação de artroplastia em 1 a 5 anos após o diagnóstico.¹

Para definir a população a ser assistida pela diretriz foi realizada reunião com o grupo elaborador onde se determinou que esta seria composta por pacientes adultos, portadores de OA, que apresentem coxartrose de quadril caracterizada pela presença de dor persistente, rigidez e diminuição da função nesta articulação.

Dentro deste escopo estariam assistidos pelas Diretrizes pacientes que apresentem diagnóstico conforme um dos seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID):

M16 Coxartrose [artrose do quadril]

- M16.0 Coxartrose primária bilateral
- M16.1 Outras coxartroses primárias
- M16.4 Coxartrose bilateral pós-traumática
- M16.5 Outras coxartroses pós-traumáticas
- M16.6 Outras coxartroses secundárias bilaterais
- M16.7 Outras coxartroses secundárias
- M16.9 Coxartrose não especificada

Também foi definido pelo grupo elaborador que as diretrizes contemplariam a conduta de investigação diagnóstica da OA de quadril; as opções terapêuticas farmacológicas, fisioterápicas e complementares; além da avaliação do paciente até o momento da indicação da cirurgia de artroplastia, não abordando, propriamente, o tratamento cirúrgico, mas a preparação e referência para o mesmo.

Assim, os desfechos clínicos a serem alcançados foram determinados pelo grupo elaborador, a saber: controle da dor, melhora da função articular e da qualidade de vida.

2.2) ELABORAÇÃO DAS QUESTÕES EM SAÚDE

As perguntas em saúde, ou questões-chaves, determinadas pelo grupo elaborador visaram a abranger os aspectos relevantes em cinco itens (PIPDS):

- População acometida por OA de quadril ;
- Intervenções (diagnósticos; tratamentos);
- Profissionais para os quais as Diretrizes estão direcionadas;
- Desfechos esperados (redução da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida);
- Sistema de Saúde no qual as Diretrizes serão implementadas: Sistema Único de Saúde (SUS).

QUESTÕES EM SAÚDE
1. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a radiografia é necessária para o diagnóstico OA desta articulação?
2. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril a ressonância magnética é necessária para o diagnóstico OA desta articulação?
3. Para pacientes adultos com dor e rigidez da articulação do quadril são necessários exames

QUESTÕES EM SAÚDE	
	laboratoriais e análise do fluido sinovial para o diagnóstico OA desta articulação?
4.	Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos não farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida?
5.	Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quais tratamentos farmacológicos são eficazes e seguros para controle da dor, melhora da rigidez articular e da qualidade de vida?
6.	Para pacientes adultos portadores de OA de quadril quais estratégias podem ser adotadas no acompanhamento durante o tratamento conservador?
7.	Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, qual deve ser a periodicidade do acompanhamento durante o tratamento conservador?
8.	Para pacientes adultos portadores de OA de quadril, quando a cirurgia de artroplastia deve ser indicada?

2.3) ESTRATÉGIA DE BUSCA DE DIRETRIZES

A estratégia de pesquisa de diretrizes em sites de repositórios nacionais e internacionais foi realizada entre os meses de Junho e Julho de 2015.

Para busca nos sites foram utilizados os termos: *osteoarthritis; hip; hip osteoarthritis; coxarthrosis; arthroplasty; replacement; osteoartrites; artrose; quadril.*

REPOSITÓRIOS DE DIRETRIZES UTILIZADOS

SITES DE DIRETRIZES	URL
Agency for Healthcare Research and Quality – National Guidelines Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov/
National Institute of Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/guidance
World Health Organization WHO	http://www.who.int/publications/guidelines/en/
National Health and Medical Research Council (Austrália)	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
The Royal Australian College of General Practitioners (Austrália)	http://www.racgp.org.au/
Guideline International Network	www.g-i-n.net
Healthcare Improvement Scotland (Escócia)	http://www.sign.ac.uk/
Guías de Práctica Clínica da Espanha (guiasalud)	http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=3f6f479139e42f5b6265b2b8f47a
Guías do Ministério da Saúde da Colômbia	gpc.minsalud.gov.co/
Guías de Práctica Clínica do México	http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html

Canadian Medical Association	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines_more/

2.4) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram definidos como critérios de inclusão, diretrizes:

- desenvolvidas com rigor metodológico e baseadas em evidências;
- que estejam condizentes com o escopo destas Diretrizes;
- que tenham alcançado até 70% de qualificação e aprovação no instrumento de avaliação AGREE II.

Foram definidos como critérios de exclusão, diretrizes:

- elaboradas por adaptação de diretrizes-fonte;
- nas quais incluam em seu escopo a população de artrites reumatóide, séptica, psoriásica e gota.
- nas quais as recomendações estejam majoritariamente baseadas por consenso ou opinião de especialistas

2.5) DIRETRIZES INCLUÍDAS E EXCLUÍDAS APÓS BUSCA SISTEMÁTICA

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, duas diretrizes sobre tratamento não cirúrgico da OA foram incluídas para avaliação do grupo elaborador.

Diretrizes incluídas

1. NICE /National Clinical Guideline Centre/ Osteoarthritis - Care and management in adults / Clinical guideline CG177; publicada em 2008 e revisada em 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
2. VA/DoD Clinical Practice Guidelines/ The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis (OA), publicada em 2014. <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/>.

Diretrizes excluídas

1. The Royal Australian College of General Practitioners/ Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis, publicada em Julho 2009.
2. Sociedade Brasileira de Reumatologia / Osteoartrite (Artrose): Tratamento. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, publicada em Setembro de 2003.

2.6) AVALIAÇÃO DAS DIRETRIZES INCLUÍDAS

O instrumento AGREE II foi desenvolvido para abordar a variabilidade na qualidade de diretrizes. É uma ferramenta que avalia o rigor metodológico e transparência com que uma diretriz clínica é desenvolvida. ⁷

Para a avaliação das diretrizes incluídas componentes do grupo elaborador foram cadastrados no *My AGREE plus* onde puderam graduar, de forma individual e independente, cada um dos 23 itens-chave organizados nos 06 domínios da ferramenta. Ao final, cada avaliador respondeu aos dois itens de classificação global para recomendação do uso e da adaptação.

Resultado da avaliação AGREE II

Diretriz	Domínio						Global	Recomendação
	1	2	3	4	5	6		
D1- NICE	91%	81%	89%	93%	82%	97%	92%	Sim- com modificações50% Sim- 50%
D2-VA/DoD	99%	83%	92%	97%	68%	79%	75%	Sim- com modificações50% Sim- 50%

NOTA:

Conforme consta no Relatório de Recomendação nº 341/2018, as diretrizes recomendavam prescrição concomitante de protetor gástrico – cloridrato de ranitidina (comprimido 150 mg duas vezes ao dia) ou omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum) para pacientes que requeiram tratamento com AINE oral por mais de 5 dias e pacientes com história pregressa de eventos gastrointestinais. Contudo, uma vez que a ranitidina foi excluída do Sistema único de Saúde (Portaria SCTIE/MS nº 76 de 29/12/2021), a recomendação deste medicamento foi suprimida do PCDT

