

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

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/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

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

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Anamaria Siriani de Oliveira – Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto

Aquila Lopes Gouvea – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Caio Cesar Bezerra da Silva – Universidade de São Paulo

Cecília Menezes Farinasso – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Érica Brandão de Moraes – Universidade Federal Fluminense

Flávia Cordeiro de Medeiros – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Gabriela Vilela de Brito – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Haliton Alves de Oliveira Junior – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Jessica Yumi Matuoka – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

João Batista Santos Garcia – Universidade Federal do Maranhão

João Luiz Chicchi Thomé – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Lays Pires Marra – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Lin Tchia Yeng – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Manoel Jacobsen Teixeira – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Marcos Paulo Veloso Correia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Patricia do Carmo Silva Parreira – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Ricardo Kobayashi – Hospital das Clínicas na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Rosa Camila Lucchetta – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Gustavo Campello Rodrigues – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Jorgiany Souza Emerick Ebeidala – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Nicole Freitas de Mello – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Gustavo Campello Rodrigues – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Marta da Cunha Lobo Souto Maior - Coordenadora Substituta CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS

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, o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, 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 Protocolo apresenta informações sobre o diagnóstico, a classificação, o tratamento e o monitoramento da dor crônica, considerando o sujeito em sua integralidade. Ainda, 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. 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.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 74/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica foi realizada entre os dias 03/11/2022 e 22/11/2022. Foram recebidas 44 contribuições. A maioria dos participantes se declarou branca (80%), do sexo feminino (57%), residentes na região sul do país (52%) e com idade entre 40 e 59 anos (57%). As contribuições foram realizadas por profissionais da saúde [n= 22 (50%)], pacientes [n=12 (27,3%)], interessados no tema [n=6 (13,6%)] e de familiares, amigo ou cuidador de paciente [n=4 (9,1%)]. Das 44 opiniões fornecidas, 26 (59%) avaliaram como muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 6 (14%) avaliaram como boa, 1 (2%) como regular, 3 (7%) como ruim e 8 (18%) como muito ruim.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias

centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Cinco contribuições confirmaram o envio de 31 anexos, os quais correspondiam a estudos sobre farmacoterapia para dor neuropática, procedimentos não medicamentosos, notas técnicas, cartas de posicionamento, publicações sobre as características clínicas, epidemiológicas e de gerenciamento da doença e versões comentadas do PCDT.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das principais contribuições recebidas, por seção do PCDT. Sugestões quanto à ortografia e escrita do texto foram feitas, mas não são apresentadas. O conteúdo integral das contribuições se encontra no sítio eletrônico da Conitec, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/20221123_cp_conitec_074_2022_pcdt_dor_cronica.pdf

Quadro I. Principais temas mencionados nas contribuições.

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
COMENTÁRIOS GERAIS	
<i>Acho extremamente importante que hajam mais leis que possam beneficiar as pessoas portadoras de dores crônicas.</i>	Esta contribuição foge ao escopo deste PCDT e envolve ações não exclusivas ao Ministério da Saúde.
<i>Faltam técnicas intervencionistas médicas minimamente invasivas que poderiam servir em muitos contextos, inclusive evitando procedimentos cirúrgicos mais caros.</i>	Os especialistas presentes na reunião de escopo para atualização desse PCDT não apontaram a necessidade de abordar técnicas intervencionistas médicas minimamente invasivas. Ademais, conforme legislação vigente, o requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração de tecnologias em saúde pelo SUS deverá ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da Conitec, desde que sejam apresentadas as exigências legalmente impostas.
<i>O Departamento Científico de Dor da Academia Brasileira de Neurologia, gostaria de contribuir com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Para que seja possível realizarmos as sugestões de modificações no documento, solicitamos a prorrogação do prazo em 30 dias.</i>	Conforme legislação vigente, a Secretaria-Executiva da Conitec providenciou a submissão da documentação objeto desta Consulta Pública à disposição dos interessados, no endereço eletrônico da Conitec, pelo prazo de vinte dias (Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011).
INCLUSÃO CIDs	
<i>Sugerimos a inclusão dos CIDs M03 (artropatias pós infecciosas) e M03.2 (outras artropatias pós infecciosas) em função do acometimento em pacientes infectados com Chikungunya, conforme documentos em anexo e</i>	Sugestão não acatada. Todos os pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade estão

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
<i>baseado no Protocolo de Manejo Clínico da Chikungunya do Ministério da Saúde (2017)</i>	incluídos neste PCDT, independente das causas da dor crônica.
INCLUSÃO DE MEDICAMENTOS	
<i>Incluir medicação para dores no M.M. como lidocaína, tramadol, pregabalina e opióides fortes para dores oncológica.</i>	Sugestão não acatada. Os medicamentos tramadol, opióides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina), lidocaína, pregabalina e diclofenaco foram avaliados pela Conitec, com recomendação desfavorável à sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme legislação vigente, o requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração de tecnologias em saúde pelo SUS deverá ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da Conitec, desde que sejam apresentadas as exigências legalmente impostas. Demandas da sociedade podem ser realizadas a qualquer tempo e conforme fluxo de trabalho para elaboração e atualização dos PCDT, este poderá ser atualizado para inclusão de tecnologias em saúde com decisão do Ministério da Saúde favorável à incorporação no SUS.
<i>O texto aborda superficialmente o tema de dor neuropática e varias abordagens terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas não foram incluídas como: A inclusão de pregabalina e duloxetina como tratamento de primeira linha, assim como canabinoides em casos refratários</i>	
<i>Sou paciente de Câncer Metastático em Cuidados Paliativos pelo SUS. Eu e muitos outros pacientes com dor crônica precisamos ter tratamento digno! Medicamentos como Duloxetina, pregabalina, Lidocaína, opióides fracos como Tramadol, Opióides Fortes para dor oncológica NÃO foram incluídos.</i>	
<i>Medicamentos como Duloxetina, Pregabalina, Lidocaína, opióides fracos como Tramadol, Opióides Fortes para dor oncológica NÃO foram incluídos. Isso é GRAVE pois pacientes estão morrendo com dor intensa.</i>	
<i>Gostaria que fossem incluídos novos medicamentos tais como buprenorfina, pregabalina, tapentadol, patch de lidocaína, duloxetina aos medicamentos disponibilizados pelo SUS.</i>	
<i>“Sentimos falta de um fluxograma de tratamento não medicamentoso orientado à avaliação preconizada o O PCDT orienta que o tratamento deve ser multimodal sempre que possível, priorizar estratégias ativas, estimular mudanças comportamentais e ser centrado no paciente. Porém, não se posiciona quanto a qual tratamento priorizar a qual paciente, dentre opções disponíveis, e como transicionar entre eles, orientados pela avaliação qualitativa e quantitativa preconizada. Este ponto é relevante frente a recursos limitados, multidisciplinaridade frequentemente não coordenada ou interdisciplinar, e a sobrecarga da rede de atenção à saúde”</i>	Sugestão não acatada. Durante a reunião de escopo, não foi priorizada a avaliação de tratamentos não medicamentosos disponíveis no SUS e não foi apontada a necessidade de priorização das condutas. Como o paciente pode apresentar dor crônica devido a diferentes condições de saúde, entende-se ser mais apropriado que essas condutas sejam avaliadas pela equipe multidisciplinar que acompanha o paciente, em conjunto com o paciente e seus familiares. Dessa forma, o PCDT apenas norteia o cuidado à saúde, sem restringir o acesso dos pacientes às condutas terapêuticas propostas e de modo que o seu cuidado possa ser adaptado individualmente à sua necessidade.
<i>O item 7.3, dedicado a “uso adequado de opióides” tem ênfase isolada em opioidefobia, ao invés de enfatizar os pacientes e opióides de menor e maior risco.</i>	Uma vez que o PCDT contempla dor crônica por diferentes causas, e diante das interpretações equivocadas sinalizadas pela Consulta Pública, o

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
	tópico que discorria sobre o uso adequado de opiodes, foi excluído.
<i>Orientações de ajustes de medicamentos e suas doses conforme faixa etária, idade gestacional, clearance renal, hepatopatia, comorbidades, e medicações em uso;</i>	As orientações quanto aos medicamentos estão descritos no item 7.2.7 Esquema terapêutico. O Quadro 2 apresenta os esquemas terapêuticos dos medicamentos preconizados.
<i>Uso de questionários de dor crônica em geral, questionários de limitação funcional em geral, questionários de qualidade de vida em versão reduzida entre outros. Os questionários disponibilizados no PCDT, foram construídos e validados com foco único em lombalgia.</i>	Sugestão não acatada. O PCDT sugere o uso de questionários validados para a população brasileira e de domínio público.
<i>O PCDT incorre em equívocos conceituais importantes sobre a inclusão de Cuidados paliativos como subdivisão de tratamento não medicamentoso (cuidados paliativos incluem tratamento medicamentoso).</i>	Sugestão acatada. Alterações realizadas no texto do PCDT. Foi inserido no item 7.3 - Cuidados paliativos, a informação de que é necessária abordagem medicamentosa e não medicamentosa de acordo com o quadro clínico do paciente.
<i>De acordo com a IASP, Questionários de suspeição de dor neuropática não são diagnósticos; e, na ausência de uma história sugestiva de neuropatia, sequer são suficientes para definição de dor neuropática suspeita, sendo mais úteis para afastar dor neuropática, ao não diferenciarem dor nociplástica de neuropática [Finnerup 2016];</i>	Sugestão acatada. Alterações realizadas no texto do PCDT. Não houve intenção de sugerir que o diagnóstico de dor neuropática pode ser feito apenas por exames físicos e história clínica. Para maior entendimento, foram incluídas informações sobre a dor neuropática e os critérios clínicos atuais para o seu diagnóstico, incluindo a necessidade de confirmação por exames complementares.
<i>De acordo com a IASP, Dor crônica (definida por duração igual ou maior que três meses) não é doença, em si - dor crônica primária sendo considerada doença, mas a secundária considerada sintoma [Treed 2019].</i>	Sugestão acatada. Alterações realizadas no texto do PCDT. Foi retirado o trecho que diz que a dor crônica é uma doença por si.
<i>De acordo com a IASP Osteoartrite (OA) caracteriza-se por dor mista [Previtali 2022].</i>	Sugestão acatada. Alterações realizadas no texto do PCDT. As evidências indicam uma correlação entre dores nociceptiva e neuropática à depender do grau de distensão sinovial. No entanto, esta relação não é bem estabelecida. Já na relação entre osteoartrite e dor nociplástica, com o processo de cronificação, frequentemente ocorre sensibilização das regiões acometidas gerando uma dor pelo mecanismo nociplástico. Portanto, foram inseridas informações adicionais sobre os possíveis mecanismos de dor envolvidos na osteoartrite.

CONTRIBUIÇÕES	RESPOSTA
<i>As Diretrizes Brasileiras para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite (OA) de joelho e da osteoartrite (OA) de quadril não devem ser parte integral do PCDT de Dor Crônica, mas incluídas somente como bibliografia, à semelhança de outras Diretrizes Brasileiras e PCDTs mencionados.</i> <i>Na presente proposta, as Diretrizes Brasileiras para o tratamento não cirúrgico da OA de joelho e da OA de quadril são descritas integralmente como material complementar, e destacadas em espaços no texto como apresentação, códigos relevantes da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CIDs), e critérios de inclusão; em que não há citação de outros documentos semelhantemente relevantes. O destaque destas diretrizes como material suplementar tem repercussões:</i> <i>(1) ocupa 28% do texto (pgs 380-531, de 532 paginas), dificultando a leitura;</i> <i>(2) pode sugerir que OA e dor crônica sejam faces de mesma moeda, o que prejudica a conceitualização e abordagem de ambas;</i> <i>(3) as diretrizes de OA, mas não o PCDT em si, mostram fluxogramas bem definidos, sugerindo em uma avaliação menos atenta que os fluxogramas dizem respeito ao PCDT, e não a outro documento já validado;</i> <i>(4) privilegia os PCDTs de OA frente a outras Diretrizes e PCDTs</i> <i>Por outro lado, o fato de estas diretrizes de OA não estarem disponíveis no site dos PCDTs do Ministério da Saúde ao lado dos demais PCDTs e Diretrizes Brasileiras limita desnecessariamente seu acesso.</i>	As Diretrizes brasileiras são documentos norteadores do cuidado à saúde, enquanto o PCDT preconiza o tratamento a ser adotado no âmbito do SUS. A Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de quadril e a Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho foram avaliadas previamente pela Conitec, com recomendação favorável à sua publicação. Contudo, conforme solicitação de Área Técnica do Ministério da Saúde, os documentos foram incluídos no Protocolo da dor crônica.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica apresentada no Relatório de Recomendação nº 794. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 791/2022.

DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SAPS/SECTICS Nº 1, DE 22 DE AGOSTO DE 2024

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a dor crônica no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os Registros de Deliberação nº 322/2018, 323/2018 e 791/2022 e os Relatórios de Recomendação nº 340 - janeiro de 2018, nº 341 - janeiro de 2018 e nº 794 - dezembro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a atualização da busca e avaliação da literatura científica; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde (DEPPROS/SAPS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.

Parágrafo único. O protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral da dor crônica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio o <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da dor crônica.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme as suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º desta Portaria.

Art. 4º Ficam revogadas:

I - A Portaria SAS/MS nº 1.083, de 2 de outubro de 2012, publicada no Diário Oficial da União nº 192, de 3 de outubro de 2012, Seção 1, página 54 a 58; e II - a Portaria SAS/MS nº 1.309, de 22 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 228, de 25 de novembro de 2013, Seção 1, páginas 60 e 61.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ADRIANO MASSUDA
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

FELIPE PROENÇO DE OLIVEIRA
Secretário de Atenção Primária à Saúde

CARLOS A. GRABOIS GADELHA
Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

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, o neuropático e o nociplástico. Estes frequentemente coexistem, o que por vezes culmina na denominação de “dor mista”³⁻⁵.

Nocicepção, 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 dor¹. 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 complementares¹.

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 somatossensorio. 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 nociceptiva¹.

A dor crônica pode ser primária (quando não se conhece a causa) ou secundária (quando é consequência de alguma doença conhecida)⁷. Embora existam controvérsias quanto ao ponto de corte e à associação com outros parâmetros para definir dor crônica⁸⁻¹⁰, 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.

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%¹¹⁻¹⁴. 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 cervical¹⁵.

Os custos econômicos e sociais da dor crônica musculoesquelética são altos^{16,17}, possivelmente ultrapassando os custos dispendidos a pessoas com diabetes, cardiopatias e câncer^{18,19}. Dores musculoesqueléticas são o problema de saúde mais frequente na população entre 15 e 64 anos^{20,21}, constituindo a principal causa de aposentadoria precoce^{21,22}, a segunda causa de tratamento de longo prazo²³ e a principal causa de incapacidade em grupos dessa faixa etária²⁴.

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 décima²⁵. 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)²⁶. Resultados semelhantes são vistos em todo o mundo^{27,28}. O estigma e a negligência relacionados à dor crônica também a destacam entre as demais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)²⁹⁻³¹.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um

melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da dor crônica.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, 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).

Durante a definição do escopo do PCDT, sete perguntas de pesquisa foram definidas. Para cada uma delas, as evidências disponíveis na literatura foram avaliadas 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

Conforme a Portaria SCTIE/MS nº 53, de 23 de novembro de 2017, o naproxeno teve seu uso ampliado para osteoartrites de quadril e de 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:

- 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-traumáticas
- M17.4 Outras gonartroses secundárias bilaterais
- M17.5 Outras gonartroses secundárias
- M17.9 Gonartrose não especificada

4. DIAGNÓSTICO

Por meio da anamnese e do exame físico, é possível entender e classificar o tipo de dor que a pessoa apresenta, tornando viável elencar as possíveis condições clínicas que a levaram à dor crônica. Quando necessário, deve-se proceder com os exames complementares indicados para a confirmação diagnóstica^{32,33}.

É fundamental que o profissional de saúde possa agregar no processo de diagnóstico, tratamento e monitoramento das pessoas com dor crônica, a percepção de identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais, como: identidade de gênero, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas, como indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento. Por isso, é imprescindível que o cuidado integral inclua a abordagem dos determinantes sociais, por meio de um acolhimento que ultrapasse o olhar clínico e contextualize histórias de vida, especialmente considerando as vulnerabilidades individuais e coletivas fruto das desigualdades sociais do País.

4.1. Anamnese

A avaliação da dor quanto a sua duração, localização, histórico, intensidade, qualidade, padrão, periodicidade, fatores que interferem na melhora ou piora, avaliação dos antecedentes pessoais e familiares são essenciais para um bom diagnóstico^{34,35}. 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 consideradas³⁶.

Uma dor crônica pode ter como causa processos de discriminação racial, de gênero, de orientação sexual e iniquidades sociais que somatizam e se expressam nos corpos biológicos, como cefaleia de repetição, dores musculares e até taquicardia. Outro exemplo, são manifestações físicas e psicossocial que têm como causa, por exemplo, violência doméstica ou sexual invisibilizadas, muitas vezes, por ausência de um acolhimento que ultrapasse o olhar clínico e contextualize histórias de vida. Por isso, é imprescindível que o diagnóstico possa incluir abordagem dos determinantes sociais, especialmente considerando as vulnerabilidades individuais e coletivas fruto das desigualdades sociais do país.

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 à cicatrização do tecido, mas ao funcionamento do sistema fisiológico. Considera-se dor crônica aquela que ultrapassa três meses de duração³⁷⁻⁴⁰.

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 A**)⁴¹⁻⁴³.

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, como⁴⁴⁻⁴⁶:

- traumatismos e cirurgias;
- ergonomia das atividades diárias, trabalho, 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^{47,48}. Descritores verbais e escalas numéricas de dor parecem ser preferíveis em idosos⁴⁹ comparadas 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^{40,50,51}. Instrumentos validados estão disponíveis para indivíduos de todas as idades e com diferentes habilidades mentais, como as escalas de faces⁵²⁻⁵⁴. 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 A**.

4.1.5. Características da dor

A forma com que o paciente descreve verbalmente a dor indica suas características e é de extrema importância para o diagnóstico⁵⁵⁻⁵⁷. 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 **Quadro 1**.

Quadro 1 - Tipos de dor e características da dor⁵⁵⁻⁵⁷.

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 herpética, 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.

Inicialmente, recomenda-se diferenciar a dor nociceptiva da dor neuropática por meio da aplicação do questionário DN4 e da escala de LANSS, que estão descritos no **Apêndice A**^{73,75}. Para o diagnóstico definitivo da dor neuropática, é necessário que o paciente tenha histórico de lesão do sistema nervoso, uma distribuição neuroanatomicamente plausível da dor e demonstração da lesão ou doença envolvendo o sistema nervoso por exames de imagem, biópsia ou exames neurofisiológicos¹¹.

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 e direcionar o tratamento.

A inflamação neurogênica é aquela causada pela liberação de neuropeptídeos pelas terminações livres de nervos nociceptivos a partir de estímulos a caminho da periferia disparando potenciais de ação a todo o dermatomo, miótomo e esclerótomo de sua abrangência (reflexo de raiz dorsal / *dorsal root reflex*)⁵⁸. 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 miofascial⁵⁹.

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^{59,60,61}.

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 e 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^{62,63}. Sugere-se diagnosticar OA de joelho clinicamente, por meio de anamnese e exame físico, se o paciente tiver dor relacionada à atividade habitual ou rigidez no joelho. E para OA de quadril sugere-se coletar histórico e realizar exame físico em todos os indivíduos que relatem dor ou rigidez matinal da articulação do quadril com ênfase no exame musculoesquelético. Alguns estudos sugerem que a dor causada pela osteoartrite apresenta, além do componente nociceptivo, também o componente neuropático, principalmente nos quadros com sinovite; e a cronificação do quadro pode gerar uma sensibilização do segmento, com componentes nociplásticos^{10,11}.

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 outras⁶⁴. 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 infecciosa⁶⁵⁻⁶⁸.

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^{46,69}.

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 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 sono⁶⁹.

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 dor⁶⁹.

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 suspeita⁶⁹.

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 elucidados⁷⁰⁻⁷². Entretanto, a avaliação desses

fatores de forma individualizada pode auxiliar tanto no diagnóstico quanto no tratamento, portanto, o relato da pessoa deve ser valorizado^{46,48,69}.

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^{46,69}:

- 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 central⁷³⁻⁷⁵. 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 crônica⁷⁶. 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, apneia do sono e síndrome das pernas inquietas^{77,78}. 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^{46,79}. Comumente, pessoas 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 pode 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 metabólica⁶⁹.

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^{69,80}.

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 cuidadosa⁶⁹.

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^{69,81}. 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^{69,82}.

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 artropatias⁶⁹.

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 esbarrada (4 kg/cm²). 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 hiper mobilidade articular⁸³.

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 pontos de gatilho (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 contralateral⁶⁹.

Os PG ativados geram dor referida em um outro local do corpo. A palpação e a digitopressão dos músculos tensionados podem gerar dor à distância, o que é uma característica da dor miofascial^{60,61}. Alguns exemplos estão descritos a seguir:

- o trapézio superior, cujo PG pode gerar uma cefaleia 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^{60,61}.

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)^{69,80,84}.

Na avaliação da sensibilidade tátil podem ser utilizados algodão, escova ou filetes de Von Frey. Para a avaliação de sensibilidade térmica 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 128 Hz. Já na avaliação da sensibilidade dolorosa podem ser usadas agulhas de injeção ou alfinetes de segurança. Devem ser avaliadas alterações de sensibilidade, como: hiperestesia, hipoestesia, hiperalgesia, alodinia e hiperpatia^{69,80}.

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 aquilieu (L5-S2), devem ser verificados rotineiramente para avaliar neuropatias centrais ou periféricas⁶⁹.

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 lesada⁶⁹.

Afecções compressivas radiculares ou medulares costumam piorar durante tosse, espirro, manobra de Valsalva e ortostatismo, e tendem a melhorar durante o decúbito⁶⁹.

4.3. Questionários e escalas

Além dos questionários para avaliação da qualidade e da intensidade da dor (**Apêndice A**), outras ferramentas podem ser utilizadas para avaliar o impacto do fenômeno álgico 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 a lombalgia o *Oswestry Disability Questionnaire*^{85,86} (**Apêndice A**) e para mensurar incapacidade o *Roland Morris Disability Questionnaire*^{87,88} (**Apêndice A**).

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 comparados à população geral^{89,90}. 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)⁸⁰. Os scores SF 6D, WOMAC, *Knee Society Score* (KSS) e *Harris Hip Score* (HHS) são sugeridos para avaliação do impacto das OA de joelho e quadril na vida cotidiana desses pacientes (Materiais Suplementares 1 e 2). Especificamente para o Brasil, foram conduzidos estudos de validação para o SF-36, o WHOQOL-100 e o WHOQOL-bref (**Apêndice A**).

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^{46,69}.

Os exames laboratoriais contribuem para a detecção de possíveis disfunções, como as condições inflamatórias, metabólicas e ou infecciosas^{69,83}. 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, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio total, fósforo, vitamina D, paratormônio (PTH), fator antinúcleo (FAN), fator reumatoide, eletroforese de proteínas, 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 de hemograma, 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, 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 condições quando o paciente apresenta dor ou rigidez da articulação com rápida piora destes sintomas, juntamente com os “sinais de alerta”.

O exame de eletroforese de proteínas pode ser realizado para avaliar o estado nutricional do paciente e sugerir condições inflamatórias (gamopatia policlonal) e neoplásicas (pico monoclonal)^{69,91}.

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 gastrintestinais⁶⁹.

A radiografia óssea auxilia na avaliação e no seguimento de fraturas, artrites, desalinhamentos, deformidades ósseas, tumores, entre outros^{46,69}. Além disso, auxilia na exclusão de fatores de risco físico importantes no cuidado dos indivíduos com dor crônica³³. Sugere-se o uso da radiografia antero-posterior e perfil em apoio bipodal para auxiliar o diagnóstico de OA de joelho e de quadril.

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 pessoas com osteoartrite de joelho. Mas o ultrassom não é recomendado para confirmação de diagnóstico ou tratamento da OA de quadril.

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)^{46,69}. Não se recomenda o uso de RM para a confirmação de diagnóstico ou gerenciamento do tratamento da OA de joelho e de quadril.

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 lesão⁶⁹.

A densitometria óssea avalia a massa óssea e é empregada no acompanhamento de casos de osteopenia e osteoporose⁶⁹. 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 elevada⁶⁹.

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 de quadril.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com intolerância 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 tratamento⁹².

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 indivíduos 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 funcionalidade⁹³.

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 questão⁹⁴.

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 saudáveis⁹⁵. 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 pessoas com dor crônica devem, portanto, ser empreendidas em todos os níveis de atenção à saúde⁹⁵.

O processo educativo do paciente com dor crônica deve conter elementos que: (1) o preparem e encorajem 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) informem e tranquilizem 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-estrutural⁹⁵.

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 abordados⁹⁶, 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 suas relações; atuação do sistema nervoso na percepção da dor; como controlar a dor⁹⁶.

7.1.2 Atividade física, condicionamento físico e exercícios terapêuticos

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 exercício físico. Dessa forma, todo exercício físico é uma atividade física, mas nem toda atividade física é um exercício físico⁹⁷.

Comportamento sedentário envolve atividades realizadas quando você está acordado sentado, reclinado ou deitado e gastando pouca energia. Por exemplo, quando você está em uma dessas posições para usar celular, computador, tablet, videogame e assistir à televisão ou à aula, realizar trabalhos manuais, jogar cartas ou jogos de mesa, dentro do carro, ônibus ou metrô⁹⁸.

As atividades físicas podem ser feitas, preferencialmente com supervisão de um profissional de educação física, em diversas intensidades a depender do grau do esforço físico necessário para fazer uma atividade física. Atividade física leve é aquela que exige mínimo esforço físico e causa pequeno aumento da respiração e dos batimentos do coração. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é de 1 a 4. Atividade física moderada é aquela que exige mais esforço físico, a respiração é mais rápida que o normal e os batimentos do coração aumentam moderadamente. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 5 e 6. Já a atividade física intensa é aquela que exige um grande esforço físico, a respiração é muito mais rápida que o normal e os batimentos do coração são intensos. Numa escala de 0 a 10, a percepção de esforço é 7 e 8⁹⁸.

Exercícios terapêuticos ou cinesioterapia são exercícios físicos que atendem a objetivos específicos a depender do quadro clínico do paciente e podem ser aplicados por fisioterapeutas. Em geral, os benefícios dos exercícios terapêuticos nos indivíduos com dor crônica vão além daqueles esperados para os sistemas osteomioarticular e cardiovascular e incluem os efeitos neuroendócrinos e a plasticidade do SNC⁹⁹.

Estudos sugerem que a inclusão de exercícios terapêuticos e prática regular de atividade física reduzem a dor Guia de Atividade Física para a População Brasileira e melhoram a qualidade de vida de pessoas com dor crônica, se comparado ao cuidado usual apenas¹⁰⁰.

Indivíduos 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 indivíduos com OA de joelho e de quadril quanto à possibilidade de realização de fisioterapia aquática (hidroterapia), quando disponível a modalidade na rede local.

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 pessoas 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 profissional de saúde antes de iniciar um programa de atividades físicas intensas⁹³.

Cabe destacar que um grupo especial de pessoas 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 terapêuticos⁹⁹.

Todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente com dor crônica devem incentivá-los a manter suas atividades habituais tanto quanto possível, e a aderir e manter a prática de atividades físicas regulares adequadas. Essas recomendações aos indivíduos com dor crônica 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 em comportamento sedentário (especialmente sentado e deitado) por longos períodos de tempo e realizar, ao menos, 150 minutos de atividade física moderada por semana. Se preferir as atividades físicas vigorosas, podem realizar, pelo menos 75 minutos de atividade física de moderada, incluindo, ao menos duas vezes por semana, alguma atividade que envolva o fortalecimento dos músculos e ossos, tais como musculação e exercícios com 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 de 6 a 17 anos devem realizar, ao menos, 60 minutos de atividade física moderada a vigorosa por dia para obter benefícios físicos, mentais e cognitivos. Recomenda-se, ainda, que todas as faixas etárias, em especial as crianças e adolescentes, reduza o comportamento sedentário, principalmente o tempo gasto em frente à televisão ou com outros dispositivos, como celulares, *tablets* e computadores^{98,101}.

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 disponibilidade⁶⁹.

Por meio de uma abordagem interdisciplinar, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) proporcionam uma perspectiva direcionada para um cuidado continuado, humanizado e abrangente em saúde, instrumentalizando e sensibilizando os usuários para seu autocuidado^{102,103}.

A equipe de saúde deve se organizar junto aos profissionais especializados, como os componentes das equipes multiprofissionais, para mapear locais no território ou desenvolver ações e programas relacionados às práticas corporais e atividades físicas dentro dos estabelecimentos de saúde e polos do Programa Academia da Saúde na APS, além de fortalecer algumas atividades, como as PICS.

As PICS, sempre que disponíveis nos serviços de saúde, devem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos, complementando o tratamento da equipe multiprofissional. A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) orienta que estados, distrito federal e municípios instituam suas próprias normativas trazendo para o SUS práticas que atendam às necessidades regionais^{102,104}. As PICS podem ser consideradas de forma complementar ao tratamento, devido aos possíveis benefícios aos indivíduos com dor crônica^{105–108}. Contudo, ressalta-se que as PICS não substituem os demais tratamentos preconizados pelo Protocolo e que o tratamento medicamentoso não pode ser interrompido sem orientação médica.

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 lombar^{109–111} e em dores musculoesqueléticas¹¹². 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 prazos¹¹³. 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 por 10 a 20 segundos está associada a uma melhora no

limiar de dor por pressão sustentada na área ativa do PG. 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 indivíduo¹¹⁴.

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^{110,115,116}.

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 vida^{117–119}. 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 PCDT¹¹⁰.

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 pessoas 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 pessoas com dor crônica¹¹⁰.

Pode-se considerar o uso de estimulação elétrica, se disponível na rede local de saúde, para redução da dor em pessoas 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.

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 músculos¹²⁰.

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)¹²¹⁻¹²⁴. 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^{46,110,125}.

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 musculoesquelética¹²⁶. 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 no primeiro mês de tratamento¹¹⁰. 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 saúde¹¹⁰.

Em indivíduos adultos com OA de joelho e de quadril, existem evidências insuficientes para recomendar a acupuntura na redução da dor ou melhora da função.

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 que 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 cognitivas¹²⁷.

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 dor¹²⁷. Desse modo, fatores cognitivos e comportamentais podem exacerbar a dor e o sofrimento, além de contribuir para a incapacidade e mudanças nos estados de humor¹²⁸. A utilização de técnicas da abordagem cognitiva-comportamental em pessoas com dor crônica advém do fato que as crenças, atitudes, valores e comportamentos relacionados à dor são culturalmente adquiridos e podem ser modificados¹²⁹.

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 às suas atividades laborais e no desmame de opioides. Deste modo, a TCC pode ser aplicada no tratamento da dor crônica^{46,93}. 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 terapia⁹³.

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 adversos¹³⁰. 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)¹³¹; opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica (Portaria SCTIE/MS nº 46, de 20 de julho de 2021)¹³²; 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)¹³³; anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite (Portaria SCTIE/MS nº 48, de 20 de julho de 2021)¹³⁴; lidocaína para dor neuropática localizada (Portaria SCTIE/MS nº 50, de 2 de agosto de 2021)¹³⁵; pregabalina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia (Portaria SCTIE/MS nº 51, de 2 de agosto de 2021)¹³⁶; e duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia (Portaria SCTIE/MS nº 52, de 2 de agosto de 2021)¹³⁷.

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 de 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^{125,138–140}, sendo recomendado para estas indicações. Deve-se, entretanto, levar em

consideração o risco de eventos adversos gastrointestinais e cardiovasculares quando da prescrição desta classe medicamentosa¹²⁵.

O uso do paracetamol está associado à redução da dor e melhora da funcionalidade em pessoas com osteoartrite de joelho e de 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 cautela¹²⁵.

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 pessoas com dor crônica não oncológica, a eficácia e a segurança do uso prolongado são incertas^{141–143}.

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 uso¹²⁵.

7.2.1.1 Osteoartrite de joelho e de quadril

Orienta-se que o tratamento medicamentoso da OA de joelho e de 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.

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 de quadril, 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 pessoas com OA de joelho e de quadril e, caso o seu uso se prolongue por mais de cinco dias em pessoas com história pregressa de eventos gastrointestinais, sugere-se o uso concomitante de omeprazol (cápsula de 10 mg ou 20 mg em jejum).

Para pessoas com OA de joelho e de quadril que fazem uso contínuo de ácido acetilsalicílico em baixas doses recomenda-se a prescrição de paracetamol ou dipirona evitando AINE (seletivo ou não seletivo).

O uso de sulfato de condroitina, glucosamina ou sua associação não é recomendado 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 pessoas com OA de joelho e de quadril.

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 pessoas com hanseníase. Nestes pacientes, o tratamento com gabapentina se mostrou superior ao placebo para o alívio da dor^{125,144}. A carbamazepina pode ser considerada para o tratamento de neuralgia do trigêmeo e de dor neuropática de outras origens¹⁴⁵.

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)^{125,145,146}.

Conforme mencionado anteriormente, a prescrição de opioides deve ser feita com cautela para pessoas com dor crônica, incluindo dor neuropática¹⁴⁵. Uma revisão sistemática evidenciou que o uso de opioides resulta em redução de dor em curto prazo (4 a 12 semanas) para pessoas com neuralgia pós-herpética e neuropatias periféricas. Os efeitos a longo prazo, entretanto, são desconhecidos¹⁴⁷. 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 indicação¹⁴⁸. Portanto, caso seja necessário o uso de opioides (por exemplo, em caso de exacerbações de dor ou dor intratável), recomenda-se prescrever a menor dose efetiva, com avaliação regular de riscos e benefícios¹⁴⁹.

7.2.3 Dor nociplástica

As classes de medicamentos com mais evidências de eficácia incluem os ADT (por exemplo, amitriptilina e nortriptilina), que se mostraram eficazes na melhora do sono e da dor; os ISRSN; e os gabapentinoides, como a gabapentina¹⁵⁰.

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 fibromialgia¹³⁶⁻¹³⁷.

Anti-inflamatórios 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 desencorajado¹⁵¹. 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 insignificante¹⁵². Não há clareza sobre o uso de relaxantes musculares para o tratamento da dor crônica, assim, seu uso não está recomendado neste PCDT^{6,153}.

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, muitos 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 científicos¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Entretanto, acredita-se que uma combinação de tratamentos seja necessária, considerando as diferentes características de dor apresentadas¹⁵⁷.

7.2.5 Dor Oncológica

Indivíduos com câncer podem dor nociceptiva por compressão tumoral e outras dores causadas por estímulo aos nociceptores e podem ser neuropática (dor neuropática oncológica), que resulta de lesão de sistema nervoso central ou periférico, decorrente de compressão de estrutura nervosa, infiltração do tumor ou da toxicidade associada ao tratamento. O tratamento do paciente com câncer

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^{158,159}.

Para pacientes oncológicos, o tratamento da dor tem como objetivo reduzi-la a níveis que permitam uma qualidade de vida considerada aceitável pelo paciente¹⁶⁰. O tratamento medicamentoso da dor oncológica frequentemente segue as recomendações da OMS, por meio da escada analgésica da dor¹⁶¹. Ela considera a prescrição de medicamentos não opioides, adjuvantes (antidepressivos e anticonvulsivantes) e opioides, cuja seleção dependerá da intensidade da dor¹⁶¹ (**Figura 1**).

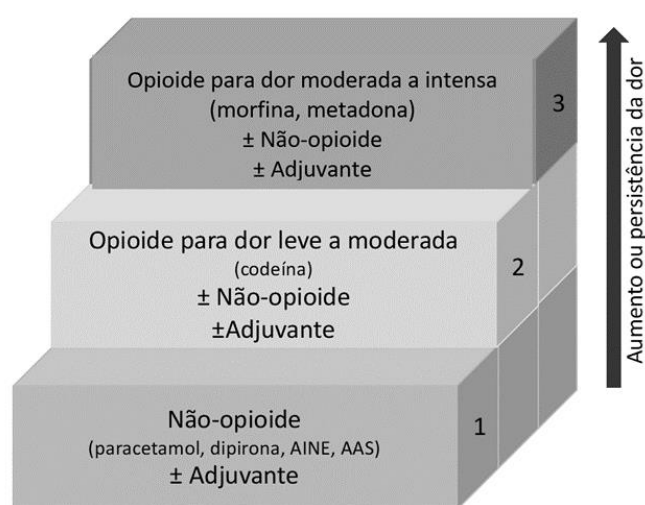


Figura 1 - Escada analgésica da dor adaptada. **Fonte:** Adaptada de OMS, 1987.

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 outro^{162–165}. O segundo degrau corresponde a indivíduos 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 degrau^{158,159,166}. 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 opioides^{158,159,166}. Em indivíduos com alto risco para overdose (por exemplo, com histórico de abuso ou de *overdose*), deve-se considerar co-prescrição de naloxona¹⁶⁷. 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^{158,166}. Todos os pacientes devem utilizar analgésicos em horários fixos, com prescrição de doses de resgate para o tratamento da dor episódica^{158,159,166}.

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 ele¹⁵⁸.

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^{158,166}. 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 experientes¹⁶⁶.

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 terapêuticas¹²⁵.

7.2.6 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.

7.2.7 Esquemas terapêuticos

Os esquemas terapêuticos dos medicamentos preconizados no presente PCDT estão descritos no **Quadro 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 a partir de 12 anos: 250 a 750 mg/dia; dose máxima de 60 mg/kg/dia. Crianças até 12 anos: 10 a 60 mg/kg/dia; dose máxima de 60 mg/kg/dia. Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada em até três doses. Pacientes idosos e que apresentam efeitos adversos relacionados à dose: iniciar com doses mais baixas, a melhor dose terapêutica deverá ser alcançada com base na resposta clínica e na tolerabilidade.
Carbamazepina	Adultos e crianças acima de 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. Crianças de 6 a 12 meses: 5 a 20 mg/kg/dia; dose máxima de 35 mg/dia.

Fármaco	Posologia
	Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Idosos: é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia, que pode ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente 200 mg, 3 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível.
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. Idosos: doses de 10 a 50 mg diárias, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir.
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. Adolescentes: deve ser utilizado com precaução em adolescentes e as doses devem ser aumentadas com cautela. Pacientes com insuficiência hepática e insuficiência renal: deve ser administrado com precaução.
Cloridrato de metadona	Adultos: 2,5 a 10 mg a cada 6, 8 ou 12 horas; dose máxima de 40 mg/dia. Para o uso crônico, a dose e o intervalo da administração devem ser ajustados de acordo com a resposta do paciente. Idosos: utilizar a menor dose clínica eficaz.
Cloridrato de nortriptilina	Adultos: 25 mg; 3 ou 4 vezes por dia; dose máxima: 150 mg/dia. Idosos: 30 a 50 mg/dia em 2 ou 3 administrações ou em uma única dose por dia. Manter a menor dose diária total efetiva. Crianças de 6 a 12 anos: 1 a 3 mg/kg/dia. Crianças a partir de 12 anos: 30 a 50 mg/dia; dose máxima de 50 mg/dia.
Dipirona	Adultos e adolescentes a partir de 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. Crianças a partir de 3 meses e adolescentes até 15 anos: 10 – 25 mg/kg a cada 6 horas.

Fármaco	Posologia
	Crianças menores de 3 meses ou com menos de 5 kg não devem utilizar esse medicamento. Pacientes com insuficiência renal ou doença hepática, idosos e debilitados: recomenda-se que o uso de altas doses seja evitado, entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose.
Fenitoína	Adultos: 100 mg três vezes ao dia. Dose usual de manutenção de 300 mg a 400 mg/dia; dose máxima: 600 mg/dia. Crianças a partir de 6 anos: 5 mg/kg/dia divididos igualmente em duas ou três administrações; a dose de manutenção usual é de 4 mg a 8 mg/kg/dia; dose máxima 300 mg/dia. Idosos: inicialmente 3 mg/kg/dia em doses divididas; a dose deve ser ajustada de acordo com as concentrações séricas de hidantoína e de acordo com a resposta do paciente. Pacientes com doença hepática ou insuficiência renal: pode haver um aumento da concentração de fenitoína livre; a análise das concentrações de fenitoína livre pode ser útil nestes pacientes.
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. Pacientes com doença hepática ou insuficiência renal: iniciar com cautela o tratamento, com a menor dose eficaz e titular com cuidado.
Gabapentina	Adultos, adolescentes e crianças a partir de 12 anos: 900 mg, 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada até a dose máxima de 3.600 mg/dia. Crianças entre 3 e 12 anos: 10-50 mg/kg/dia. Idosos: as mesmas doses recomendadas para adultos podem ser administradas em pacientes idosos. Para pacientes com função renal comprometida: as doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 79 mL/min).

Fármaco	Posologia
	Pacientes em hemodiálise: para aqueles que nunca receberam gabapentina, é recomendada uma dose de ataque de 300 mg a 400 mg e, posteriormente doses de 200 mg a 300 mg de gabapentina após cada 4 horas de hemodiálise.
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. Idosos: devem ser consideradas doses mais baixas. Crianças: menores de 12 anos não devem tomar este medicamento, salvo sob prescrição médica. Pacientes com insuficiências hepática, renal ou cardíaca: pode haver necessidade de redução da dose.
Omeprazol	Adultos: profilaxia de úlceras duodenais e esofagite de refluxo: 10 mg ou 20 mg antes do café da manhã.
Paracetamol	Adultos e crianças a partir 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 (dose mínima, o tratamento não deve exceder o tempo necessário para melhora dos sintomas). 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.

7.2.8 Eventos adversos

Os principais eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados no presente PCDT estão descritos no **Quadro 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.

Fármaco	Reações adversas
	- 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 cardiorrespiratórias 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; hepatotoxicidade e pancreatite.
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, visão borrada, náusea, boca seca, urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica, aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), a qual geralmente não é clinicamente relevante, aumento da fosfatase alcalina do sangue e aumento das transaminases. - São eventos raros ou incomuns: aplasia de medula, com anemias graves, febre, síndrome de Stevens-Johnson e constipação intestinal.
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),

Fármaco	Reações adversas
	alentecimento da condução atrioventricular, taquicardia sinusal, arritmia cardíaca complexa, xerostomia (boca seca), 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, estados confusionais, aumento e perda de peso, 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, náusea, 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.

Fármaco	Reações adversas
	• 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, ganho ou perda de peso. • Em jovens ou crianças com distúrbio depressivo, pode aumentar o risco de suicídio.
Dipirona	• A dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactóides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. • Pode raramente 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/anafilactóides).
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

Fármaco	Reações adversas
	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, náusea, vômitos, tontura e vertigem, sedação, desorientação, sonolência e dispneia, retenção urinária.
Gabapentina	• Pode ocorrer leucopenia e diminuição dos glóbulos brancos, constipação, boca seca, náusea 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, infecções virais, diarreia, instabilidade emocional, nistagmo, hostilidade.
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, sangramento gastrointestinal. • Distúrbios cardiovasculares: hipertensão. • Distúrbios urinários e renais: hematúria, nefrite intersticial, disfunção renal, síndrome nefrótica, proteinúria e necrose papilar renal. • Foram observados agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia.
Naproxeno	• Distúrbios cardiovasculares: edema, hipertensão e insuficiência cardíaca, eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral), aumento do risco cardiovascular.

Fármaco	Reações adversas
	• Distúrbios gastrintestinais: úlceras pépticas, sangramento ou perfuração gastrintestinal, algumas vezes fatal, especialmente em idosos; náusea, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn. Menos frequentemente, observou-se gastrite. • Distúrbios urinários e renais: hematúria, nefrite intersticial, disfunção renal, síndrome nefrótica, proteinúria e necrose papilar renal. • 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 pessoas depletadas 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, boa seca, náusea, vômito, transpiração, retenção urinária, constipação intestinal, prurido, urticária ou outras erupções cutâneas.

7.2.9 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 incontrolláveis são critérios para ajuste da dose ou troca do medicamento.

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 eventos adversos toleráveis¹⁶⁸. 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 das pessoas com dor crônica e elucidar que o objetivo do tratamento é a melhora funcional, visto que muitas vezes não é possível eliminar completamente a dor crônica⁶⁹.

Em alguns casos de doença benigna, há possibilidade de suspensão total ou temporária do opioide após analgesia satisfatória que permita reabilitação; em dor crônica não oncológica, o opioide deve ser usado dentro do contexto de tratamento multimodal na menor dose e tempo possíveis para permitir a reabilitação.

O uso de opioides por tempo prolongado não é recomendado para indivíduos com dor crônica não oncológica, pois, além dos eventos adversos limitantes, não existem evidências de boa qualidade de seus benefícios nessa população em longo prazo^{141–143}.

7.3 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 paliativos¹⁶⁹. 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 o indivíduo de maneira multidimensional, abrangendo aspectos físicos, psicológicos, sociais e espirituais¹⁷⁰. O termo “dor total” refere-se à percepção de todos estes aspectos^{171,172}. 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, por meio de condutas não medicamentosas e medicamentosas.

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 negativos¹⁴³. 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.

O **Quadro 4** apresenta 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 das pessoas com dor crônica.

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, profissional de educação física, 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, T4 livre, TSH, dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase, sorologias para hepatite B e hepatite C, HIV e sífilis, dosagem de ferro, ferritina, ácido fólico e vitaminas B12.	Para diagnóstico diferencial e de acordo com a necessidade.

Acompanhamento	Frequência
Exames de imagem - raios x, ultrassonografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, cintilografias.	

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 alcançada¹⁴³. Ajudar as pessoas com dor crônica 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^{125,173,174}.

Recomenda-se avaliar o balanço entre os benefícios e danos potenciais na utilização dos AINEs orais em indivíduos 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 PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de dor crônica devem ser avaliados e acompanhados pelas equipes da Atenção Primária à Saúde, em seus diferentes formatos, considerando as realidades locais, e pelos serviços especializados, quando necessário.

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.

O tratamento dos indivíduos com dor crônica deve ser multidisciplinar, incluindo promoção da saúde e prevenção de doenças. Na maioria dos casos, o acompanhamento é realizado, preferencialmente, no âmbito da Atenção Primária à Saúde. Nesse contexto, o Programa Academia da

Saúde é uma estratégia de promoção da saúde e produção do cuidado que funciona com a implantação de espaços públicos conhecidos como polos, voltados ao desenvolvimento de ações culturalmente inseridas e adaptadas aos territórios locais e que adotam como valores norteadores de suas atividades o desenvolvimento de autonomia, equidade, empoderamento, participação social, entre outros.

Nesse sentido, deve ser observado o artigo 7º da Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, que estabelece os seguintes eixos de ações para serem desenvolvidos nos polos do programa: Práticas corporais e Atividades físicas; produção do cuidado e de modos de vida saudáveis; promoção da alimentação saudável; PICS; práticas artísticas e culturais; educação em saúde; planejamento e gestão; e mobilização da comunidade.

Em relação às PICS, estas práticas foram institucionalizadas pela PNPIC. Uma das ideias centrais dessa abordagem é uma visão ampliada do processo saúde e doença, assim como a promoção do cuidado integral do ser humano, especialmente do autocuidado. As indicações às práticas se baseiam no indivíduo como um todo, considerando seus aspectos físicos, emocionais, mentais e sociais. As PICS não substituem o tratamento tradicional e podem ser indicadas por profissionais específicos conforme as necessidades de cada caso.

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 (SES) 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 pelo Ministério da Saúde, em conformidade com as respectivas normas de credenciamento e habilitação, nas farmácias e unidades definidas pelas 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 (SMS).

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 pessoas em tratamento ambulatorial de controle da dor e cuidados paliativos no âmbito dos Centros de Alta Complexidade em Oncologia - CACON e Centros de Referência em Tratamento da Dor Crônica.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados 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. 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.
8. 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.
9. Australian Government - Department of Health. National Strategic Action Plan for Pain Management. Canberra: Department of Health; 2019.
10. BRASIL. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Dor Crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
11. 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.
12. Sá KN, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. *Pain*. 2008 Oct;139(3):498–506.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Bevan S. Economic impact of musculoskeletal disorders (MSDs) on work in Europe. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Jun;29(3):356–73.
17. MacKay C, Canizares M, Davis AM, Badley EM. Health care utilization for musculoskeletal disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):161–9.
18. 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.
19. 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.
20. European Comission. Europe in figures. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2011.
21. 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.
22. European Comission. Eumusk.net Project - Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0. European Comission; 2013.
23. European Comission. Special Eurobarometer: Health in the European Union. European Comission; 2007.
24. 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.
25. IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation. Country profile: Brazil. 2017.
26. IHME – Institute for Health Metrics and Evaluation. Country profile: Brazil. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019.
27. 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.
28. 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.
29. 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>

30. 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>
31. 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>
32. 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.
33. 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.
34. Curtin C. Pain Examination and Diagnosis. *Hand Clin*. 2016 Feb;32(1):21–6.
35. 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.
36. Burmeister A, da Rosa SMM. Medicina centrada na pessoa: transformando o método clínico. 3ª. Porto Alegre: Artmed; 2017.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Curtin C. Pain Examination and Diagnosis. *Hand Clin*. 2016 Feb;32(1):21–6.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Lin T, Teixeira M, Romano M, Greve JD, Kaziyama 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Claro MT, Vietta EPPRP. *Escala de faces para avaliacao da dor em criancas - etapa preliminar*. 1993.
 54. 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.
 55. Hooten W, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. *Assessment and Management of Chronic Pain*. 2013 [cited 2024 Apr 16]; Available from: <https://www.mnmed.org/application/files/3516/7173/5894/ChronicPain.pdf>
 56. Hegmann K. *Chronic Pain Guideline* [Internet]. American College of Occupational and Environmental Medicine. 2017 [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://www.dir.ca.gov/dwc/MTUS/ACOEM-Guidelines/Chronic-Pain-Guideline.pdf>
 57. Liggieri A, Tsai A, Machado E, Moraes F, Liu I, Forni J, et al. *Tratado de dor musculoesquelética*. São Paulo: Alef; 2019. p. 25–35.

58. 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.
59. 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.
60. Simons D, Travell J, Simons L. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual.* 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
61. 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.
62. 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
63. Bijlsma JWI, 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>
64. Cardoso A, Branco JC, Silva JAP, Cruz M, Costa MM. *Regras de Ouro em Reumatologia.* Lisboa: DGS; 2005. 144 p.
65. 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.
66. Harris C, Gurden S, Martindale J, Jeffries C. Differentiating Inflammatory and Mechanical Back Pain: Challenge your decision making. *NASS - National Axial Spondyloarthritis Society*; 2018.
67. 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.
68. Cardoso A, Branco JC, Silva JAP, Cruz M, Costa MM. *Regras de Ouro em Reumatologia.* Lisboa: DGS; 2005. 144 p.
69. 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.
70. 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.
71. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:167–83.
72. Wang VC, Mullally WJ. Pain Neurology. *Am J Med.* 2020 Mar;133(3):273–80.

73. Philpot U, Johnson MI. Diet therapy in the management of chronic pain: better diet less pain? *Pain Manag.* 2019 Jun;9(4):335–8.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Sep;11(9):513–20.
78. 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.
79. Velly AM, Mohit S. Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Dec;87(Pt B):159–67.
80. 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.
81. Yeng LT, Teixeira MJ, Romano MA, D' JM, Greve A, Kaziyama HHS, et al. Edição Especial Avaliação funcional do doente com dor crônica. *Rev Med (São Paulo).* 2001;80(1):443–73.
82. Yeng LT, Teixeira MJ, Romano MA, Greve MJD, Kaziyama HHS. Avaliação funcional do doente com dor crônica. *Rev Med (Rio J).* 2001 Dec;80(spe2 SE-):443–73.
83. 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.
84. 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.
85. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980 Aug;66(8):271–3.
86. 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.
87. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000 Dec;25(24):3115–24.

88. 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.
89. 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.
90. Katz N. The Impact of Pain Management on Quality of Life. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(1, Supplement 1):S38–47.
91. 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.
92. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):55–64.
93. American College of Occupational and Environmental Medicine. Chronic Pain Guideline. Hegmann KT, editor. Reed Group; 2017.
94. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic pain in over 16s: assessment and management (Draft). NICE; 2020.
95. Louw A, Puentedura EJ. Therapeutic Neuroscience Education, Pain, Physiotherapy and the Pain Neuromatrix. *International Journal of Health Sciences (IJHS)*. 2014;2(3).
96. 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.
97. 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.
98. Brasil.Ministério da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 54p p.
99. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 May;26(2):263–81.
100. 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.
101. 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.
102. Brasil. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso. Ministério da saúde. secretaria de atenção à saúde. departamento de atenção Básica. Diário da República, 2.ª série - n.º 102 (27-05-2015). 2015.
103. Brasil. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Secretaria de Atenção à Saúde. 2018;

104. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria de consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 16]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
105. Häuser W, Arnold B, Eich W, Felde E, Flügge C, Henningsen P, et al. Management of fibromyalgia syndrome--an interdisciplinary evidence-based guideline. *Ger Med Sci*. 2008;6.
106. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2).
107. WHO. WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings. World Health Organization. 2023;
108. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 Apr 4;166(7):514–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28192789>
109. 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.
110. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Chronic pain in over 16s: assessment and management (Draft). NICE; 2020.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. Rakel B, Barr JO. Physical modalities in chronic pain management. *Nurs Clin North Am*. 2003 Sep;38(3):477–94.
116. 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.
117. 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.

118. 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.
119. 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.
120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2013.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Chronic Pain: A National Clinical Guideline. Edinburgh: SIGN; 2013.
126. 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.
127. Vandenberghe L. Abordagens comportamentais para a dor crônica . Vol. 18, *Psicologia: Reflexão e Crítica* . scielo ; 2005. p. 47–54.
128. 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.
129. Pimenta C. Dor cronica, terapia cognitiva comportamental e o enfermeiro. *Rev psiquiatr clín (São Paulo)*. 2001;28(6):288–94.
130. Roe M, Sehgal A. Pharmacology in the management of chronic pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016 Nov;17(11):548–51.
131. 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.

132. 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, oxycodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica. Diário Oficial da União; 2021. p. 76.
133. 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.
134. 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 anti-inflamatórios não esteroides tópicos para dor crônica musculoesquelética ou por osteoartrite. Diário Oficial da União; 2021. p. 76.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. JAMA. 2017 Jun;317(22):2327–8.
139. 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.
140. 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.

141. 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.
142. Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):65–79.
143. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):55–64.
144. 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.
145. Beal BR, Wallace MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):65–79.
146. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:117–29.
147. 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.
148. 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.
149. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr;315(15):1624–45.
150. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May;397(10289):2082–97.
151. 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.
152. 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.
153. Chang WJ. Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):245–54.
154. 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.
155. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.

156. 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.
157. Ritchie M. Mixed Pain. *Gerimed.* 2011;
158. 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.
159. 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.
160. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2019. 142p p.
161. World Health Organization. Cancer Pain Relief. WHO. 1987.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA.* 2016 Apr;315(15):1624–45.
168. 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.
169. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. WHO. 2018.
170. World Health Organization. Why Palliative Care is an essential function of Primary Health Care. WHO. 2018.

171. Mehta A, Chan LS. Understanding of the Concept of “Total Pain”: A Prerequisite for Pain Control. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2008;10(1).
172. Saunders C. *The Management of Terminal Illness*. London: Hospital Medicine Publications; 1967.
173. Devan H, Hale L, Hempel D, Saipet 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.
174. 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.

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, PARACETAMOL, OMEPRAZOL E SULFATO DE MORFINA

Eu, _____
(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais eventos 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 eventos adversos e riscos de uso do medicamento:

- **Ácido acetilsalicílico:** contraindicações - 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. Eventos 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 valpróico ou valproato de sódio:** contraindicações – 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).

Eventos adversos mais comuns - sonolência, cansaço, tremor, alterações da função do fígado, diminuição das plaquetas, ganho de peso, queda de cabelos.

- **Carbamazepina:** contraindicações – pacientes com bloqueio atrioventricular, histórico de depressão da medula óssea, histórico de porfirias hepáticas e uso em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO).

Eventos 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:** contraindicações – 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.

Eventos 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:** contraindicações – 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.

Eventos 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.

Eventos adversos mais comuns - dificuldade para respirar, delírio, tontura, náusea e vômitos, suor excessivo.

- **Cloridrato de nortriptilina:** contraindicações – 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.

Eventos 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:** contraindicações – 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.

Eventos 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.

Eventos adversos mais comuns - incoordenação, sonolência, aumento do volume e sangramento das gengivas, crescimento de pelos no corpo e na face.

- **Fosfato de codeína:** contraindicações - diarreia associada a colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina e diarreia causada por envenenamento e dependência de drogas (incluindo alcoolismo).

Eventos 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:** contraindicações – pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da fórmula e mulheres grávidas.

Eventos adversos mais comuns - aumento do apetite, ganho de peso, tontura, incoordenação, dor de cabeça, tremor, cansaço, náusea, comportamento agressivo (em crianças).

- **Ibuprofeno:** contraindicações – 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.

Eventos adversos mais comuns – tontura, *rash* cutâneo, epigastralgia e náuseas.

- **Naproxeno:** contraindicações – 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.

- **Omeprazol:** dores de cabeça, diarreia; obstipação; dor abdominal; náusea, vômitos; flatulência; alergia, alterações no sangue, diminuição do sódio, do magnésio, insônia, agitação; alteração no paladar, vertigem, alteração na visão, boca seca.

- **Paracetamol:** contraindicação – pacientes com hipersensibilidade ao paracetamol ou a qualquer outro componente de sua fórmula.

Eventos adversos mais comuns - náusea, 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. Eventos 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 anticonvulsivantes 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 anticonvulsivantes que deverão ser realizados durante a gestação.

Não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de codeína, morfina, metadona, omeprazol 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 eventos adversos, 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 ou mais dos seguintes medicamentos:

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

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.

APÊNDICE A

ESCALAS, QUESTIONÁRIOS E CLASSIFICAÇÃO DA DOR

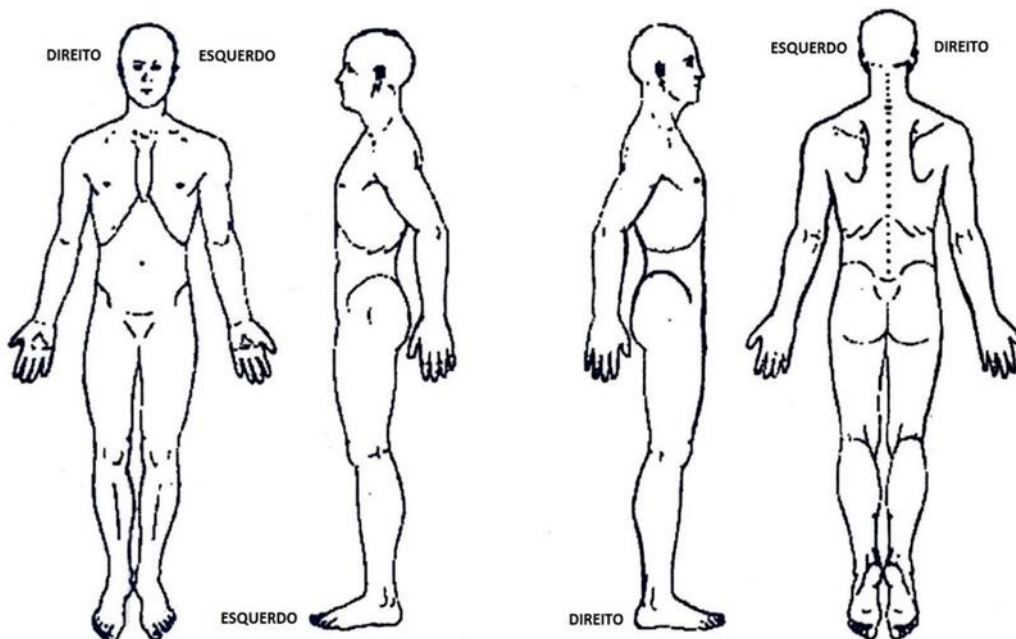
1. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DA DOR

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: _____

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor					Pior dor imaginável					

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.

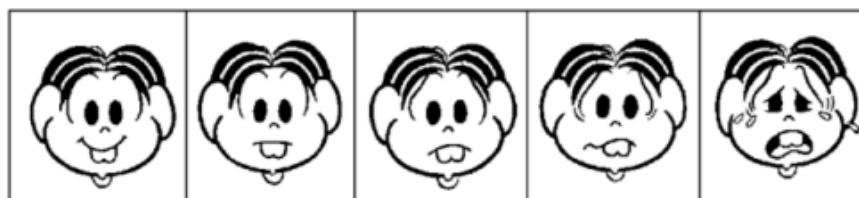
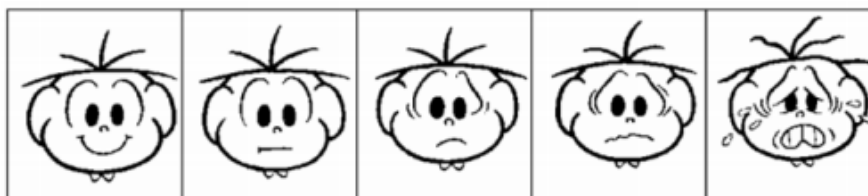
Nome: _____ Data: _____

Sem dor	Pior dor imaginável

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)	☐
Dor neuropática (≥ 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.

--

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.
- () Necessito de alguma ajuda, mas consigo realizar a maior parte dos cuidados pessoais.
- () Necessito 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 vagorosamente 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

Pontuação das questões individuais																													
Questão 1:		Questão 2: manter o mesmo valor selecionado.																											
<table><tr><th>Resposta</th><th>Pontuação</th></tr><tr><td>1</td><td>5</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td></tr></table>		Resposta	Pontuação	1	5	2	4	3	3	4	2	5	1	Questões 3 a 5: soma de todos os valores em cada.															
Resposta	Pontuação																												
1	5																												
2	4																												
3	3																												
4	2																												
5	1																												
Questão 6:		Questão 7:																											
<table><tr><th>Resposta</th><th>Pontuação</th></tr><tr><td>1</td><td>5</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td></tr></table>		Resposta	Pontuação	1	5	2	4	3	3	4	2	5	1	<table><tr><th>Resposta</th><th>Pontuação</th></tr><tr><td>1</td><td>6</td></tr><tr><td>2</td><td>5</td></tr><tr><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>5</td><td>2</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td></tr></table>		Resposta	Pontuação	1	6	2	5	3	4	4	3	5	2	6	1
Resposta	Pontuação																												
1	5																												
2	4																												
3	3																												
4	2																												
5	1																												
Resposta	Pontuação																												
1	6																												
2	5																												
3	4																												
4	3																												
5	2																												
6	1																												
Questão 8:																													
A resposta da questão 8 depende da pontuação da questão 7:																													

Se questão 7 = 1, o valor da questão 8 é 6

Se questão 7 = 2, o valor da questão 8 é 5

Se questão 7 = 2 a 6 e se 8 = 2, o valor da questão 8 é 4

Se questão 7 = 3 a 6 e se 8 = 3, o valor da questão 8 é 3

Se questão 7 = 2 a 6 e se 8 = 4, o valor da questão 8 é 2

Se questão 7 = 2 a 6 e se 8 = 5, o valor da questão 8 é 1

Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 será calculado do seguinte modo:

Resposta	Pontuação
1	6
2	4,75
3	3,5
4	2,25
5	1

Questão 9:

Para os itens **a, d e h**:

Resposta	Pontuação
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

Para os demais itens (**b, c, f, g e i**): manter o mesmo valor.

Questão 10: manter o mesmo valor.

Questão 11:

Nesta questão, **os itens deverão ser somados**, porém os itens b e d deverão ser pontuados do seguinte modo:

Resposta	Pontuação
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

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
- Vitalidade

- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde

- 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. 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. Genebra: 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.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. ESCOPO E FINALIDADE DO PROTOCOLO

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 pela Conitec em sua 110ª Reunião, a proposta foi reapresentada na 103ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que teve a presença de representantes da SCTIE, SAES, SAPS e SESAI. O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec que em sua 115ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto. Após deliberação final da Conitec, o tema foi apresentado como informe à 113ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 19/03/2024 e à 128ª Reunião Ordinária da Conitec realizada em 12/04/2024.

4. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 74/2022, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, foi realizada entre os dias 03/11/2022 e 22/11/2022. Foram recebidas 44 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2022/20221123_cp_conitec_074_2022_pcdt_dor_cronica.pdf.

5. 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

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

estruturadas segundo o acrônimo PICO (**Figura A**). Durante a reunião de escopo deste PCDT, sete questões de pesquisa foram definidas (**Quadro A**).

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	643

PICO	Pergunta	Relatório de Recomendação da Conitec nº
	osteoartrite/musculoesquelética (comparadores ibuprofeno e placebo)?	
3	Qual a eficácia e segurança da duloxetina 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 (comparadores codeína e placebo)?	645
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 (comparadores morfina, metadona e placebo)?	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.

6. 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 ('muskuloskeletal system'/exp OR 'muskuloskeletal 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. Dessas, 59 estudos foram excluídos por não atenderem a, pelo menos, um dos critérios de inclusão. Ao final, dois estudos foram incluídos (**Figura B**).

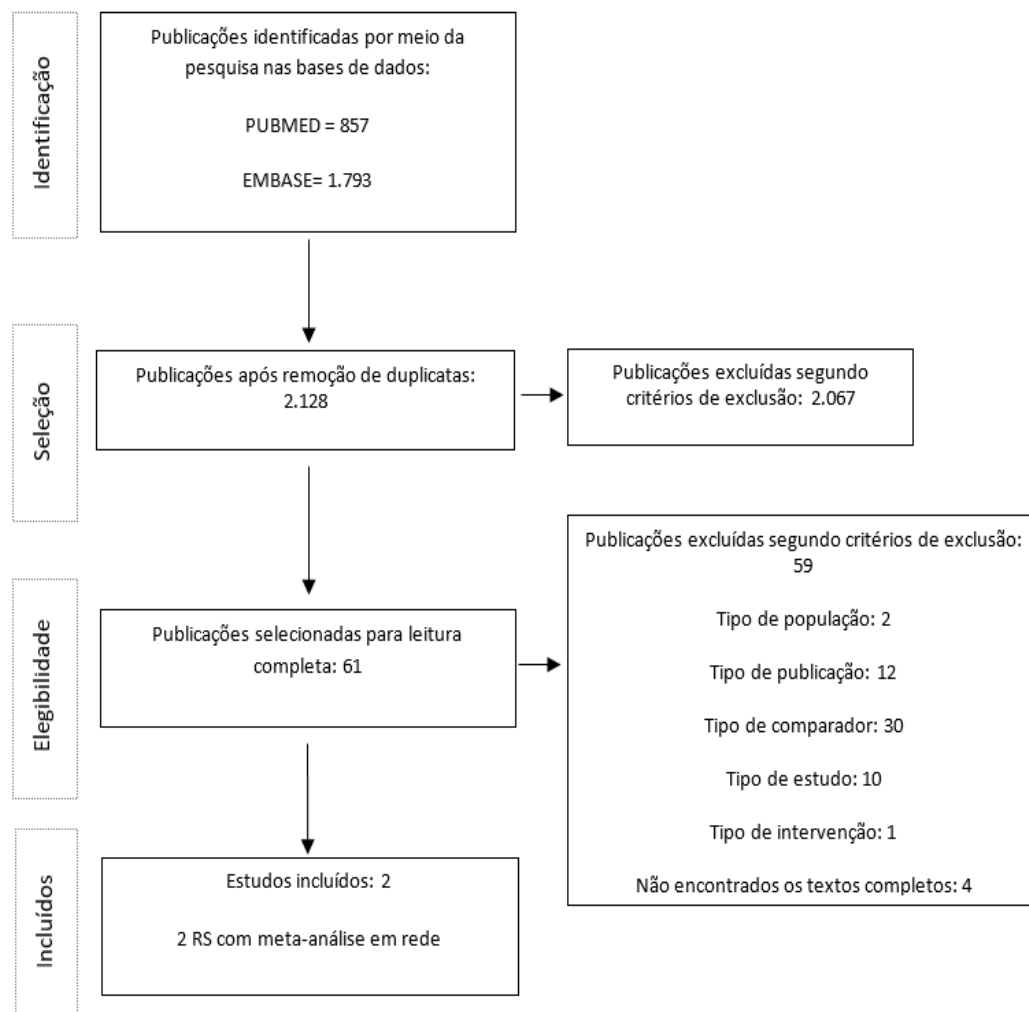


Figura B - Fluxograma de seleção dos estudos. Legenda: RS: Revisão Sistemática

C) Descrição dos estudos e resultados

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 pela 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**).

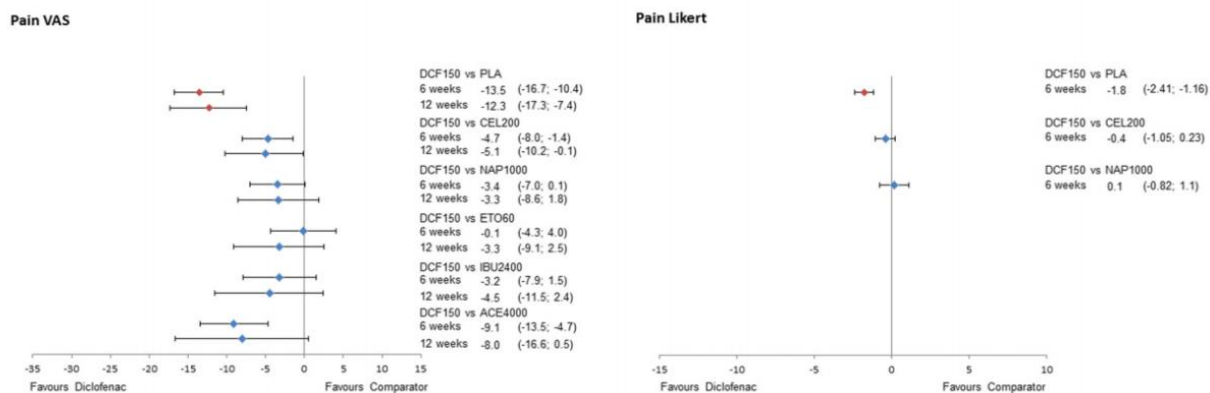


Figura C - Forest plot das comparações do diclofenaco 150 mg/dia para o desfecho de dor realizadas por Van Walsem e colaboradores (2015)¹⁰. Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; Eto: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno; ACE: paracetamol.

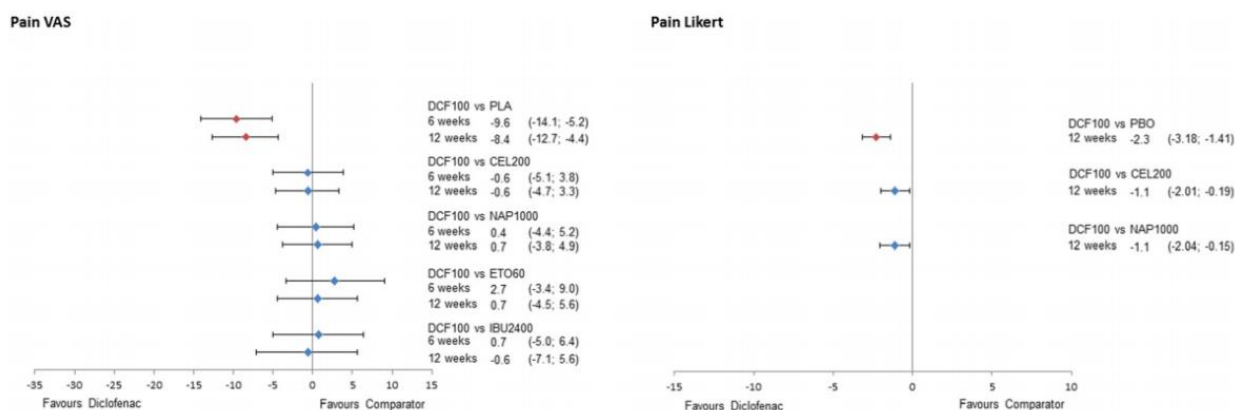


Figura D - Forest plot das comparações do diclofenaco 100 mg/dia para o desfecho de dor realizadas por Van Walsem e colaboradores (2015)¹⁰. Legenda: DCF: diclofenaco, PLA: placebo; CEL: celocoxibe; NAP: naproxeno; ETO: etorocoxibe; IBU: ibuprofeno.

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**).

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

Critérios críticos do AMSTAR 2		
Itens	van Walsem et al, 2015	Bannuru et al, 2015
Item 13*	OK	OK
Item 14	FALHA	OK
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**).

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			
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	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							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).		

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	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	---	---------------------	---------

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							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).		

Redução da dor avaliada pela escala WOMAC em 12 semanas

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

105	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	muito grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	O diclofenaco não apresentou diferença estatisticamente significante 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	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANT E
-----	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------------	----------------

Avaliação da qualidade							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							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)]		

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	644

Base de datos	Estrategía de busca	Número de resultados
	"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 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	635

Base de dados	Estratégia de busca	Número de resultados
	'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 'dipyrone'/exp OR dipyrone 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 'lumbalgia' 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'	
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**).

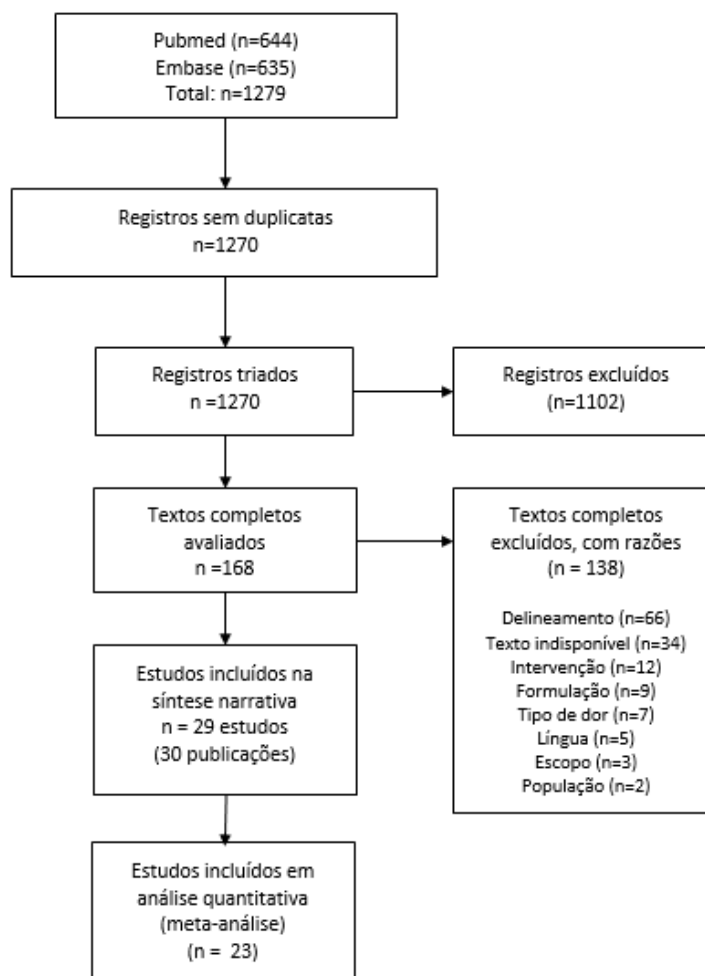


Figura G - Fluxograma de inclusão de estudos.

C) Descrição dos estudos e resultados

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

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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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, 2013¹⁵ ECR paralelo	Osteoartrite de joelho n=555	100 mg de cetoprofeno em gel (IDEA-033) n=274 veículo livre de cetoprofeno	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 - 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		(gel TDT 064) n=281				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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		placebo gel n=121				- 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% 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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 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	Osteoartrite de mão n=385	Diclofenaco de sódio 1% gel n=198	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR paralelo		Placebo gel n=187				(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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Paracetamol de resgate: 82,1% de pacientes no grupo diclofenaco; 82,6% de pacientes no grupo placebo 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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	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	<i>University of British Columbia</i>	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)

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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 <i>Pharmaceuticals</i>	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 - 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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	Osteoartrite de joelho n=248*	Solução tópica de diclofenaco (1,5%	4 semanas	Algumas preocupações	Dimethaid Health Care Ltd	Escala WOMAC: 7 para dor, a mudança média desde a linha de base até o final do estudo foi significativamente maior com o tratamento de diclofenaco tópico

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR paralelo		[Pennsaid]) n=84 Solução de controle com DMSO, mas sem diclofenaco n=80				(-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 8 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 -3,1; p<0,01) 9 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])

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		diclofenaco n=162				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; $p=0,003$) 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
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)

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						Avaliação Global do Paciente: o grupo diclofenaco teve um número de pacientes significativamente maior com resposta de PGA "bom" ou "muito 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.

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
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 ECR paralelo	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
	n=200*	Gel de placebo n=50				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) 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)

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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 N=772*	Solução tópica de diclofenaco + cápsulas	12 semanas	Algumas preocupações	Nuvo Research	Escala WOMAC: para dor, a mudança do escore desde a linha de base até o final do estudo em média (DP) no grupo

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR paralelo, <i>double dummy</i>		de placebo orais n=154 Diclofenaco oral 100 mg + Solução tópica de placebo n=151				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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						16/18 EA local de aplicação: tópico 3/18; oral 0/18
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}	Osteoartrite de joelho ou dor na perna n=282	AINE tópico, de preferência ibuprofeno	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
ECR de equivalência		n=138 AINE oral, de preferência ibuprofeno n=144				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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						AINEs para dor no joelho em idosos, foi de -2 (IC 95%: -7 a 4) 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	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		Ibuprofeno oral 800 mg 3 vezes/dia n=10				• 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)

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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
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,	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
					China Postdoctoral Science Foundation e Programa de Inovação de Shenzhen	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	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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	Avaliação geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
		de placebo n=83				análise ITT (P = 0,045), mas não na análise PP (P = 0,081) Incidência de EA: tópico 14/81; oral 24/83 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	e comparador	Seguimento	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)

Estudo	População	e comparador	Seguimento	geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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 Creme de piroxicam 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, 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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, 1999 ⁴³ 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

Estudo	População	e comparador	Seguimento	geral RoB 2.0	Financiamento	Principais resultados
						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.

interesse. Os resultados, por comparação e por desfecho, são apresentados a seguir (Figuras H a Z).

AINE tópico vs. placebo tópico

Dor avaliada pela escala WOMAC

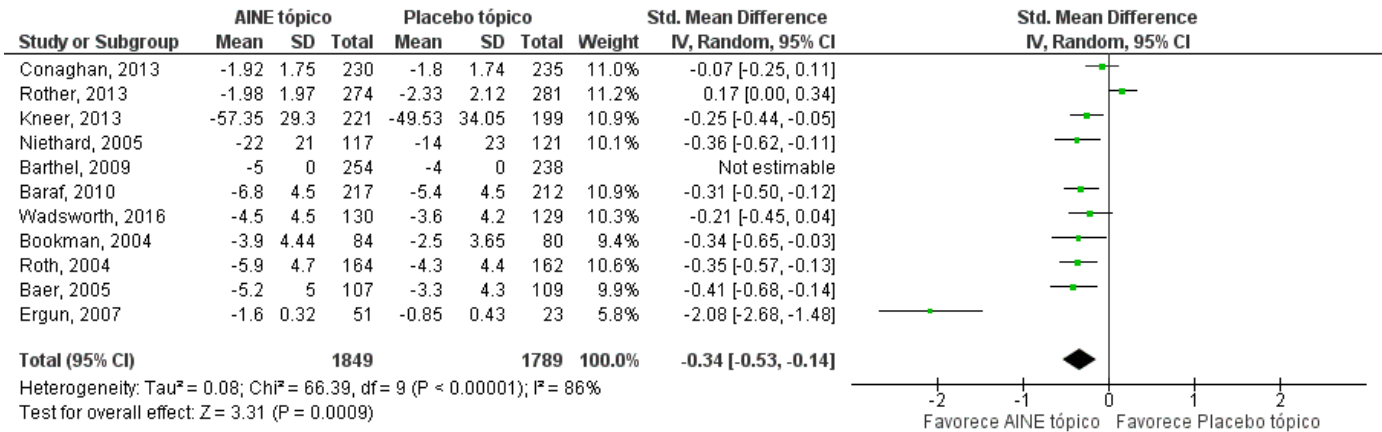
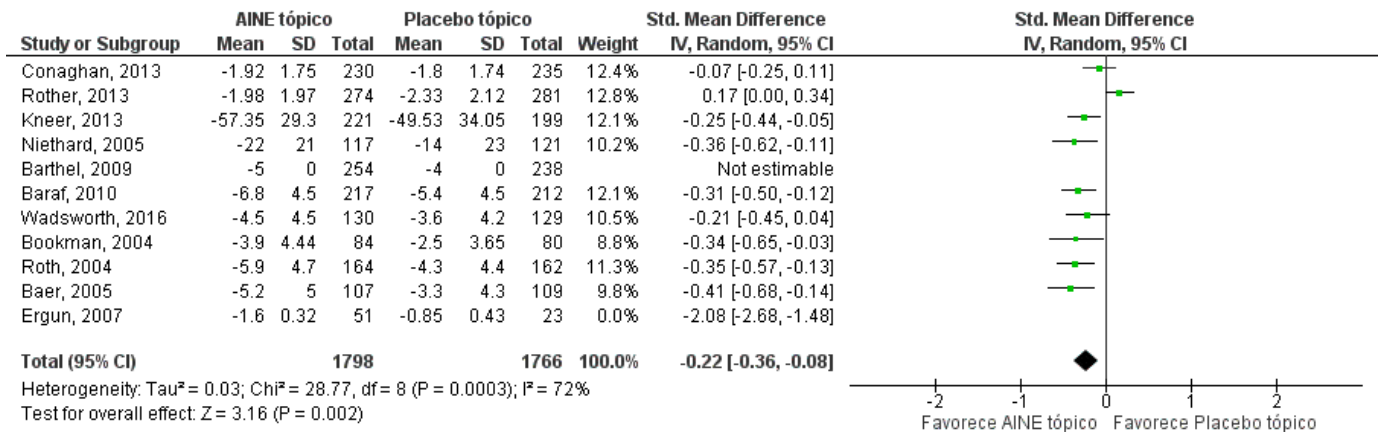
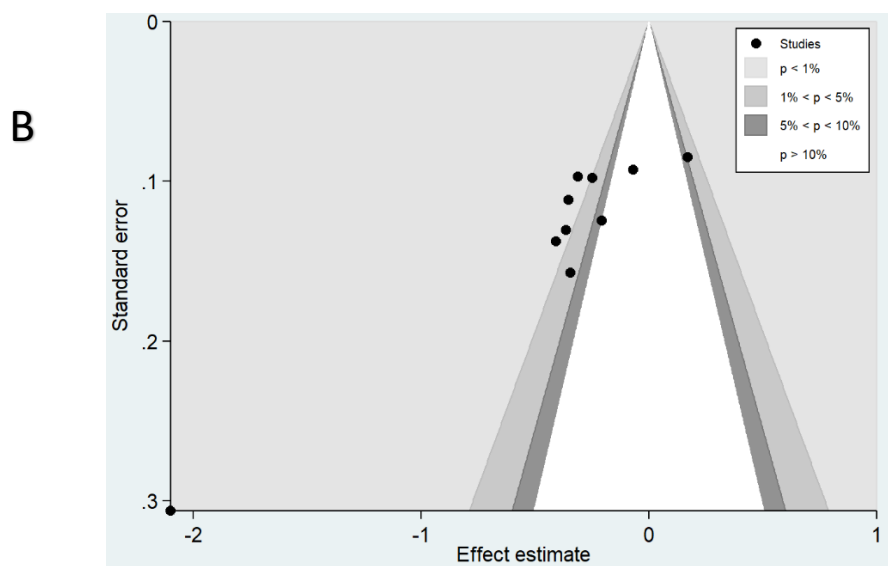


Figura H - Meta-análise da subescala de dor da WOMAC, por diferença de médias



padronizadas.

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



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 = 1.436

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.7022014	.1909538	3.68	0.006	.2618612	1.142542
bias	-8.34139	1.67708	-4.97	0.001	-12.20874	-4.474036

Test of H0: no small-study effects

$P = 0.001$

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.

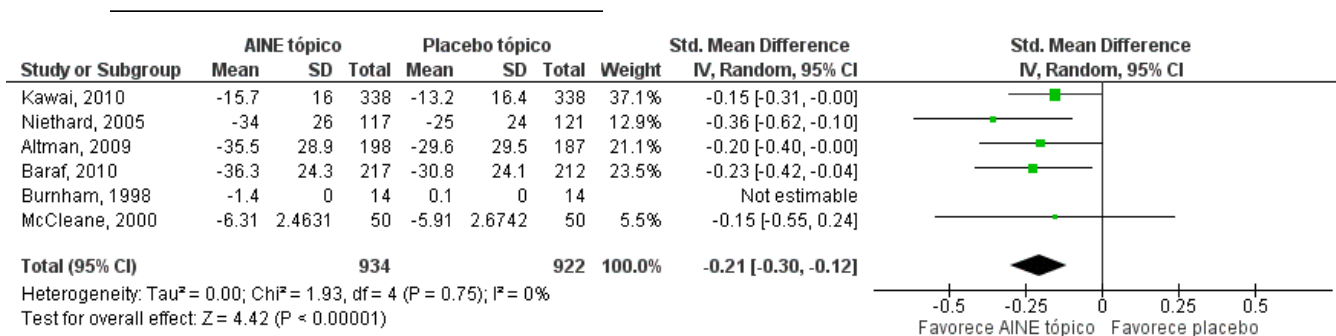


Figura K - Meta-análise de dor mensurada pela EVA, por diferença de médias padronizadas.

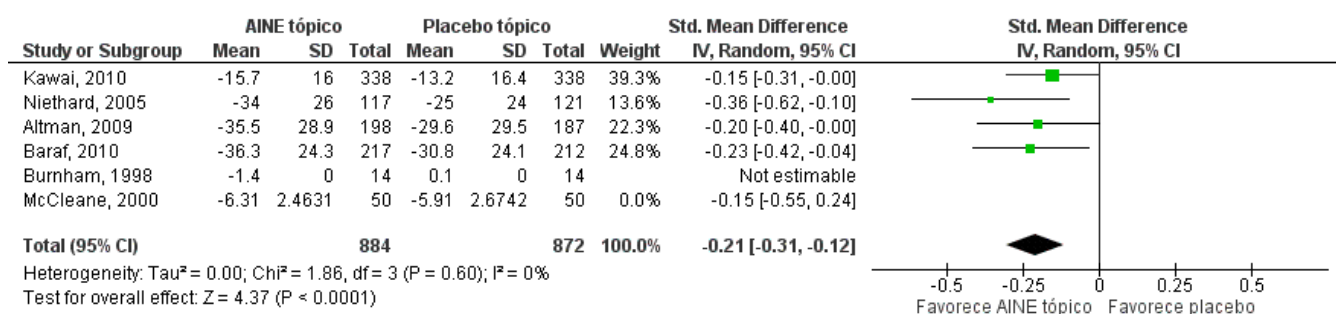


Figura L - Meta-análise de dor pela EVA, por diferença de médias padronizadas, retirando estudo de alto risco de viés.

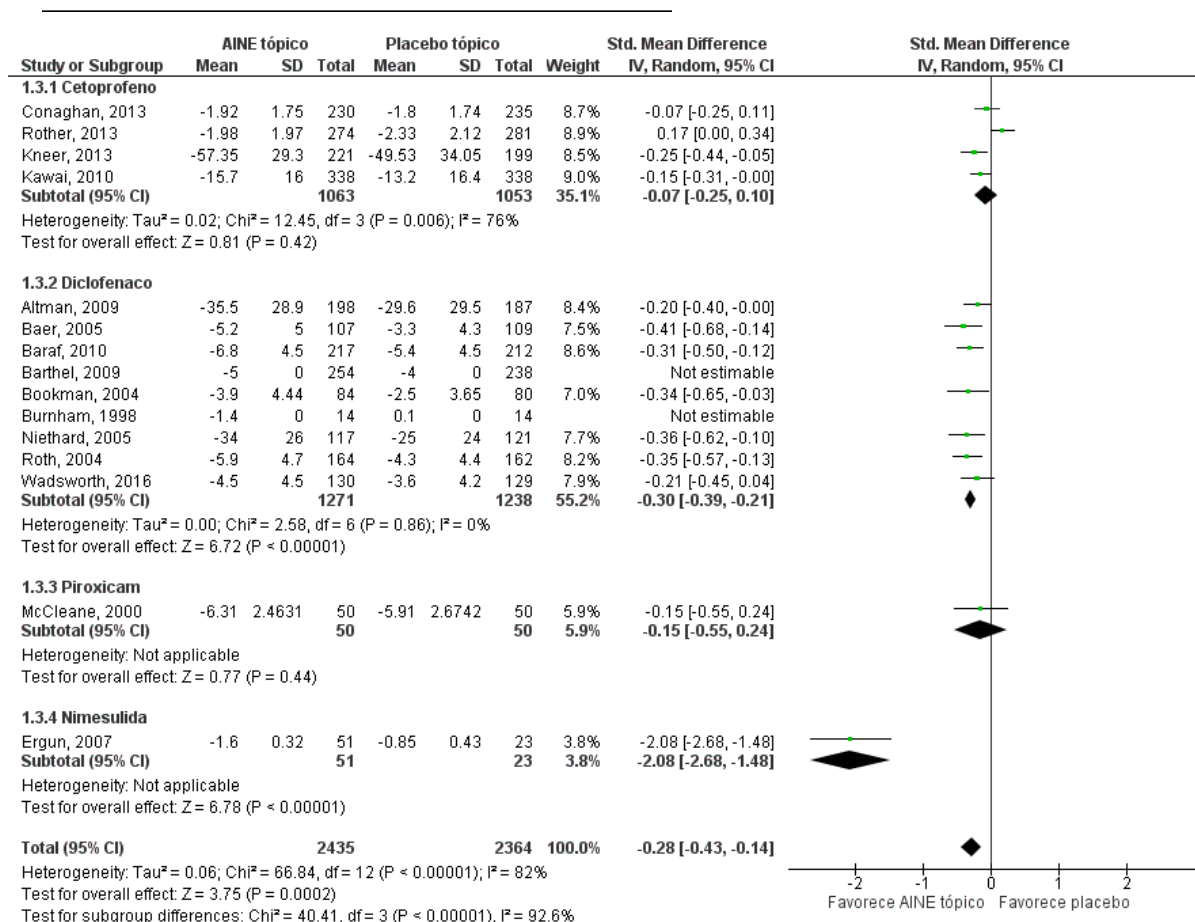
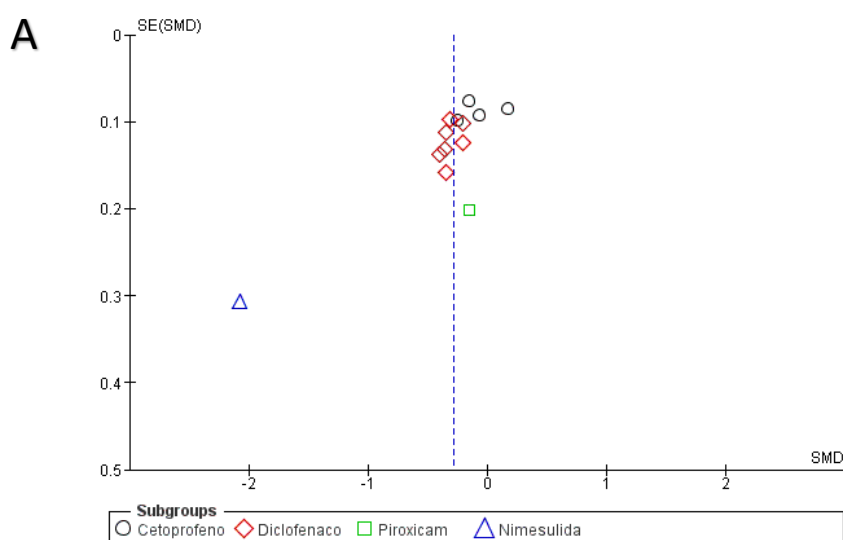


Figura M - Meta-análise de dor considerando a escala WOMAC e a EVA, com subgrupos por princípio ativo.



C

```

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

Number of studies = 13                                Root MSE      = 1.72

+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
| Std_Eff | Coef. | Std. Err. | t | P>|t| | [95% Conf. Interval] |
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
| slope   | .3981915 | .1809857 | 2.20 | 0.050 | -.0001554 | .7965384 |
| bias    | -5.65358 | 1.634636 | -3.46 | 0.005 | -9.25139 | -2.055771 |
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+

Test of H0: no small-study effects          P = 0.005

```

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.

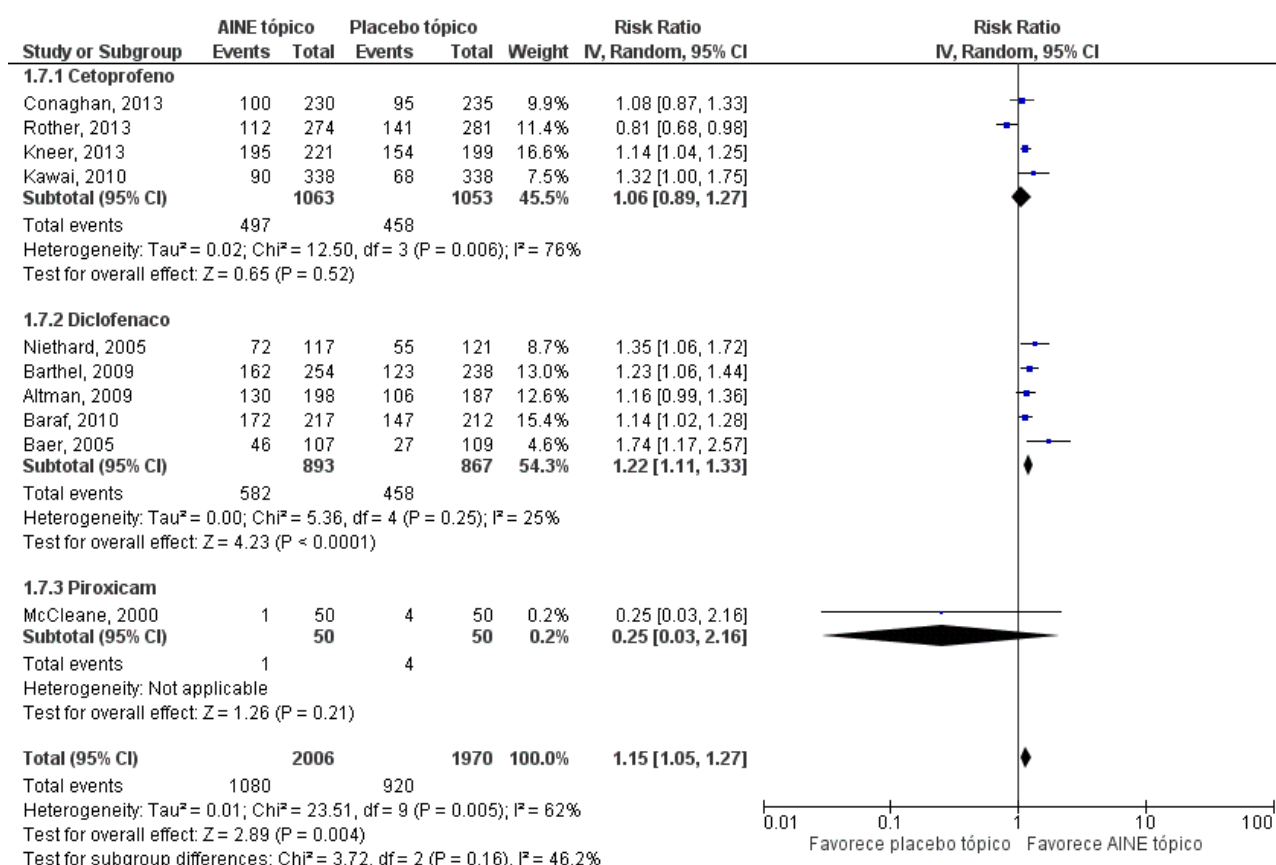
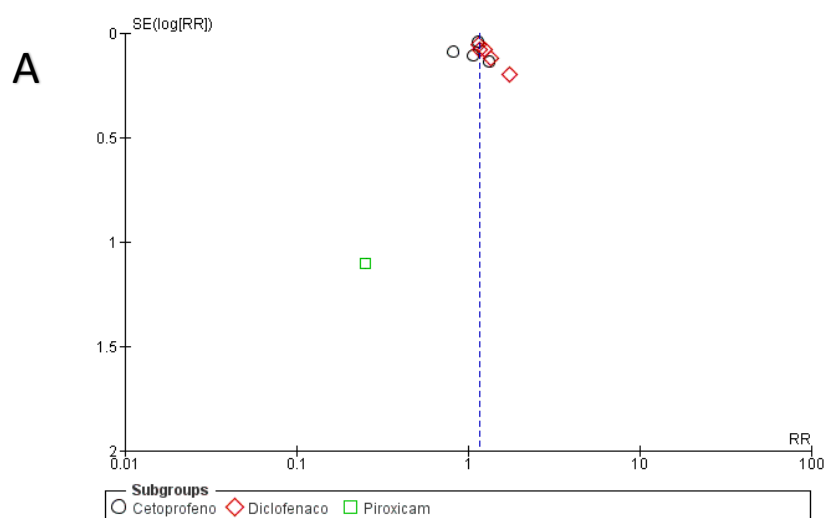


Figura O - Meta-análise de dados dicotômicos calculados a partir das proporções de respondedores fornecidas, com subgrupos por medicamento.



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

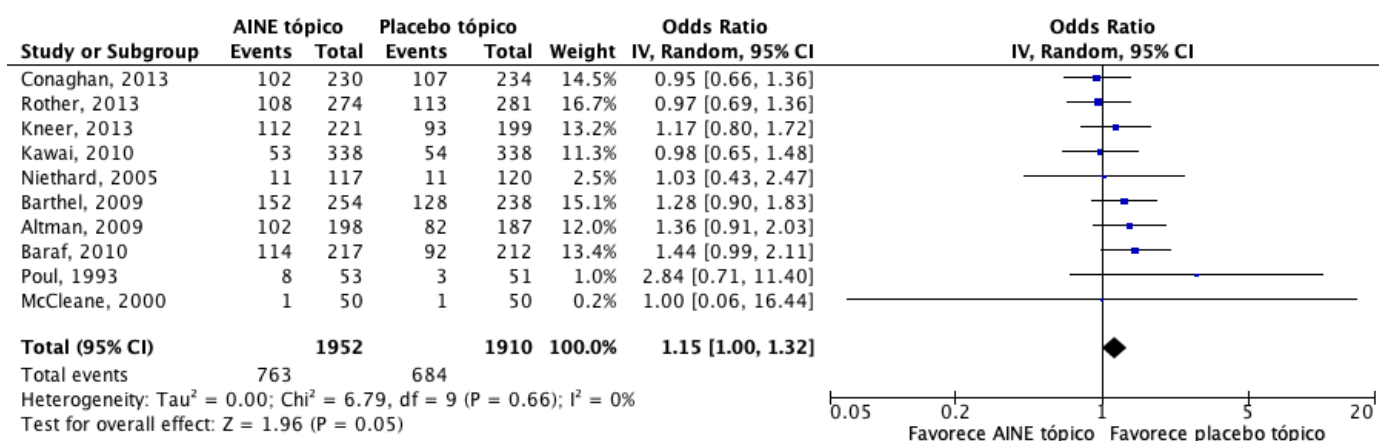


Figura Q - Meta-análise da incidência de eventos adversos.

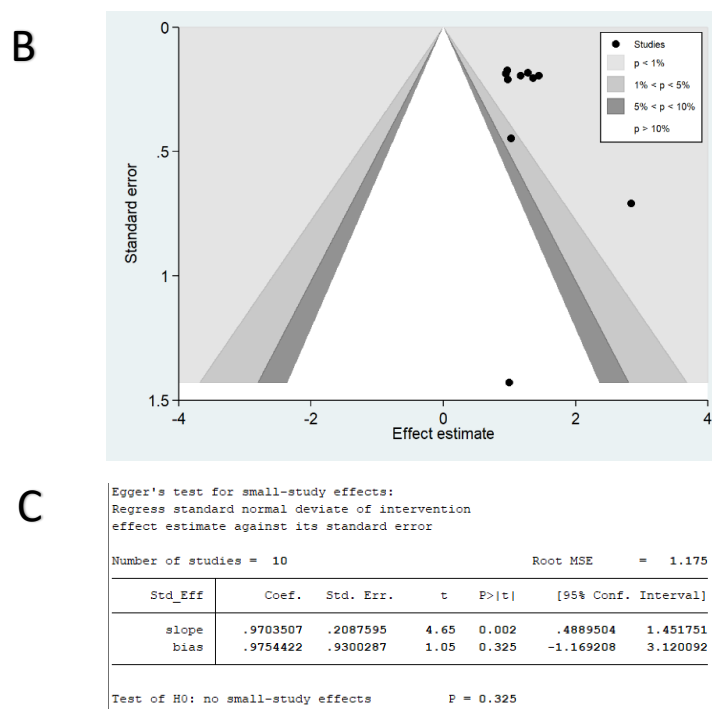


Figura R - Gráfico de funil do desfecho incidência de EA. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

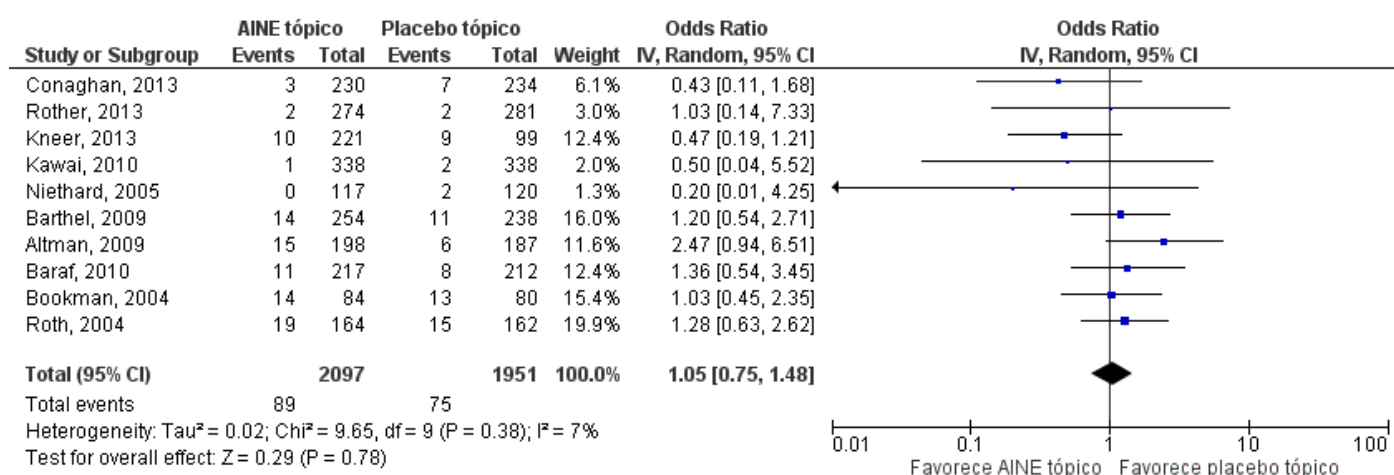
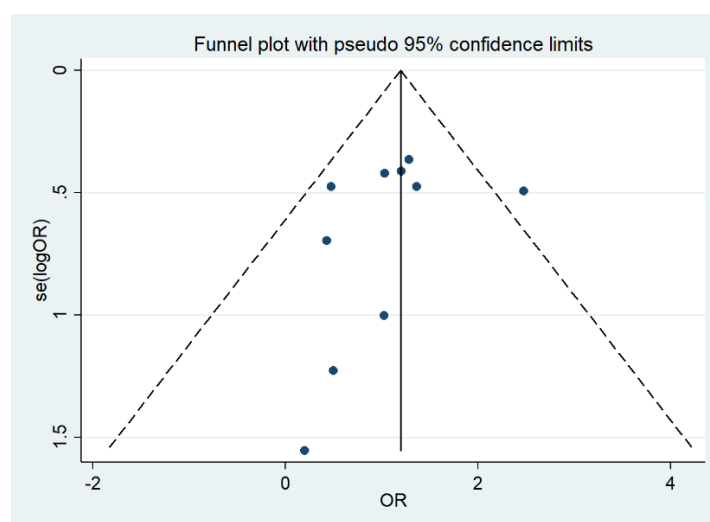


Figura S - Meta-análise da incidência de eventos adversos associadas ao trato gastrointestinal.

A



B

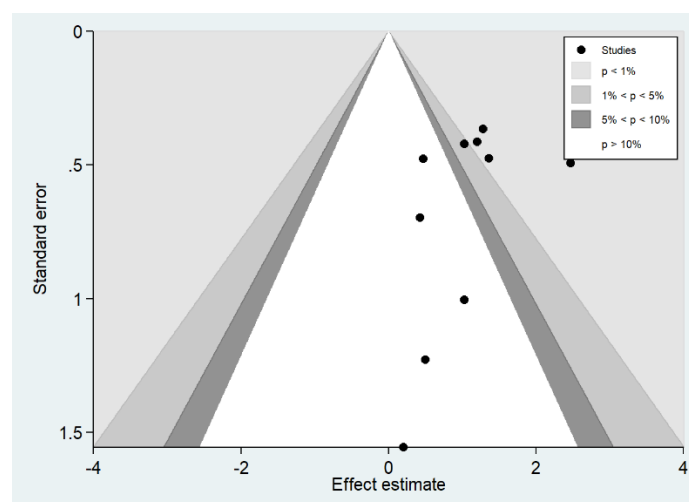


Figura T - Gráfico de funil de EA gastrointestinais. A) gráfico de funil por meio do Revman; B) gráfico de funil com contorno por meio do STATA; C) teste de Egger por meio do STATA.

Eventos adversos no local de aplicação

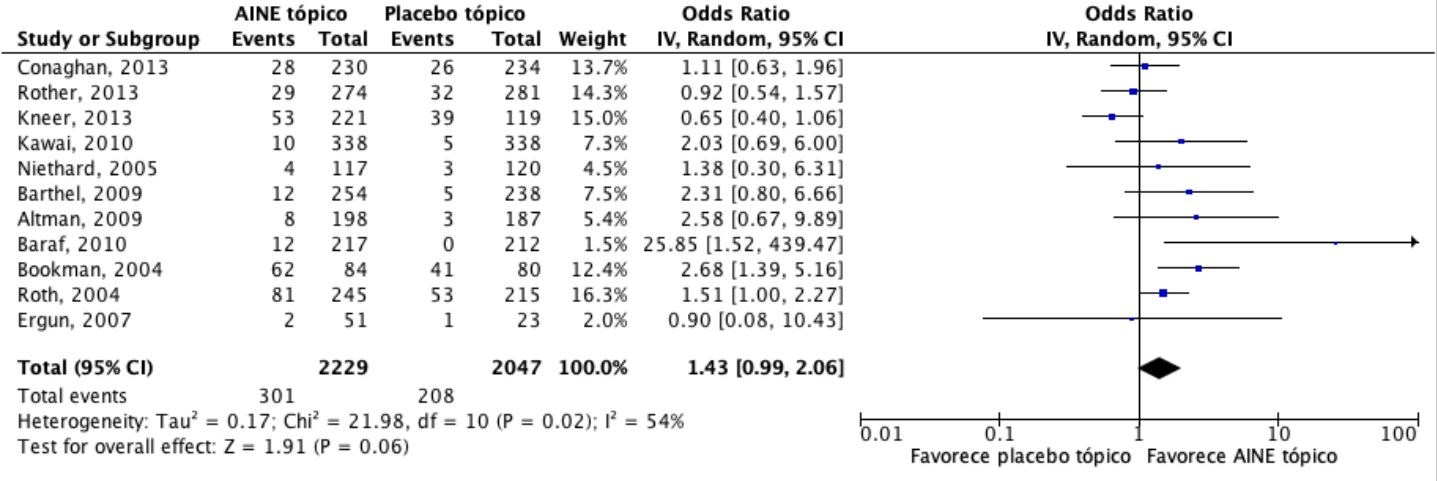
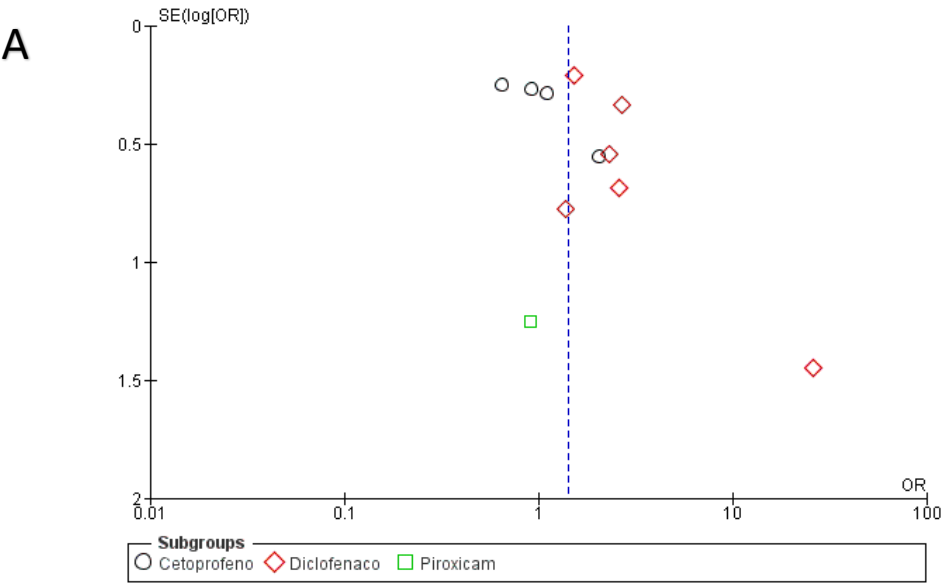
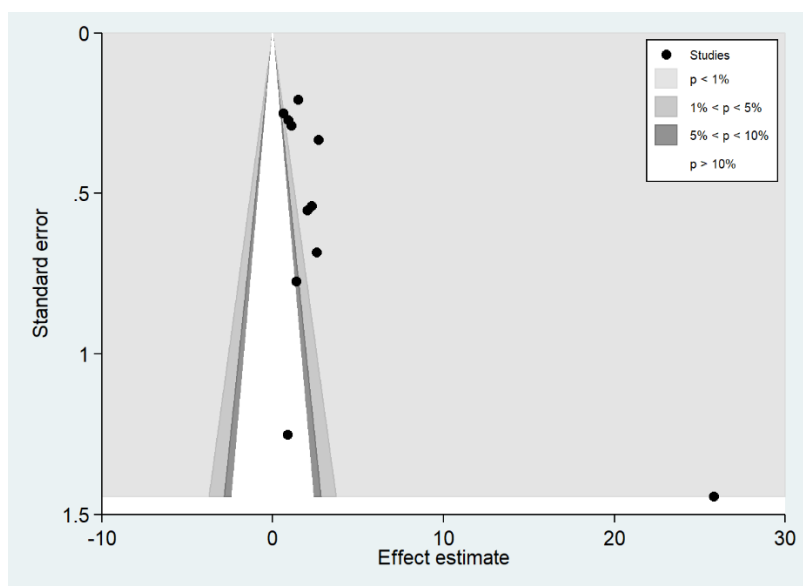


Figura U - Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos para a Comparação

1.





C

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

Number of studies = 11 Root MSE = 4.918

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-.4746793	1.111293	-0.43	0.679	-2.988599	2.03924
bias	6.353266	3.087471	2.06	0.070	-.6310799	13.33761

Test of H0: no small-study effects P = 0.070

Figura V - 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

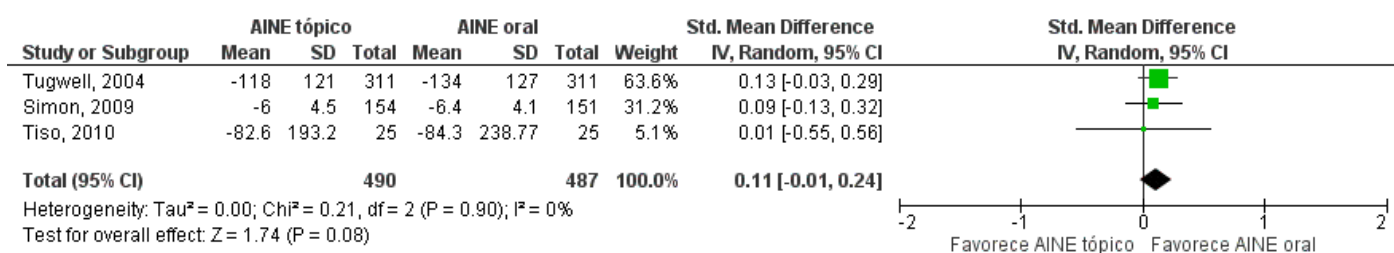


Figura W - Meta-análise comparando AINEs tópicos com AINEs orais.

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

Eventos adversos gastrointestinais

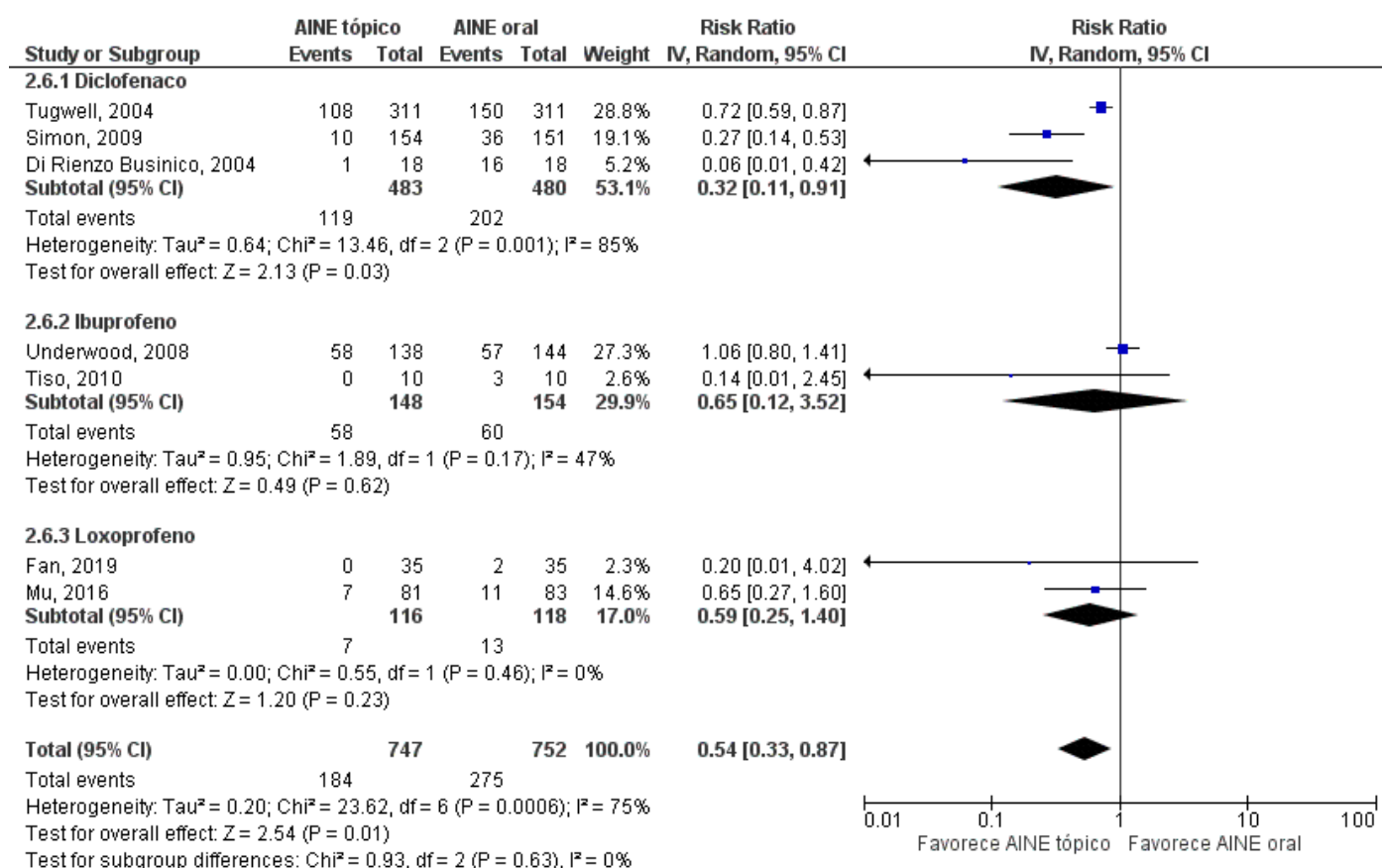


Figura Y - Meta-análise de eventos adversos gastrointestinais da comparação 2.

Eventos adversos no local de aplicação

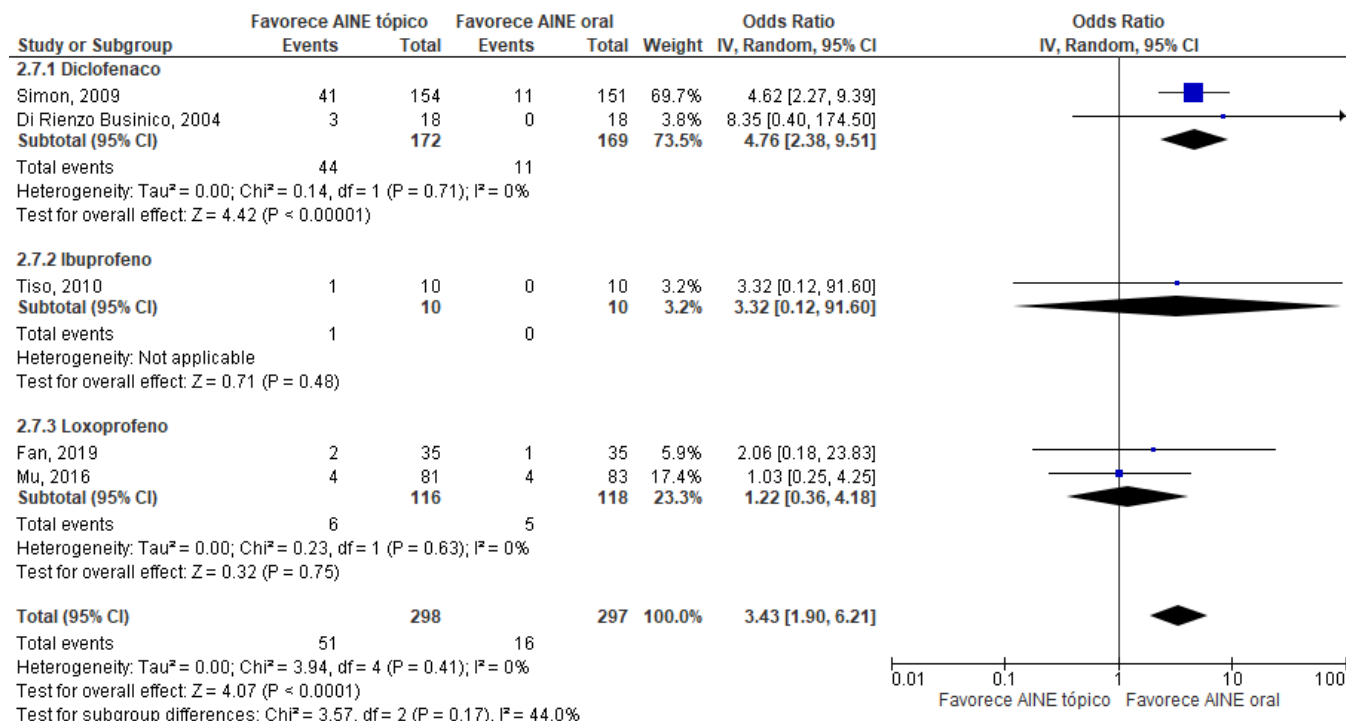


Figura Z - Meta-análise de eventos adversos locais na pele ou subcutâneos da Comparação 2.

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 AA a AC).

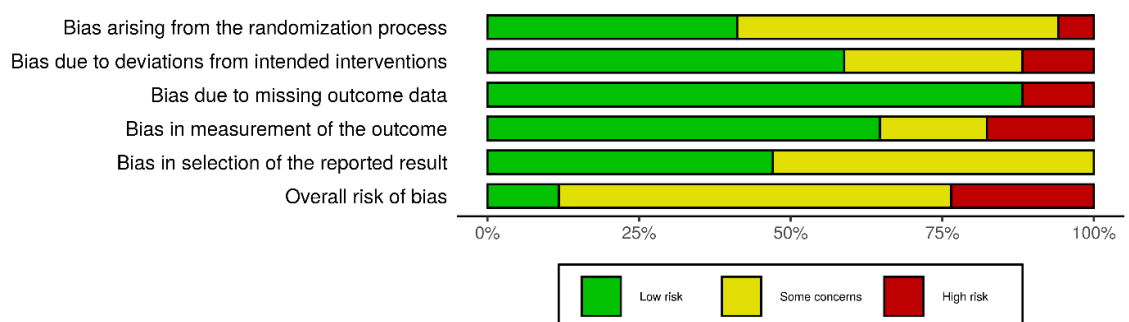


Figura AA - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 1.

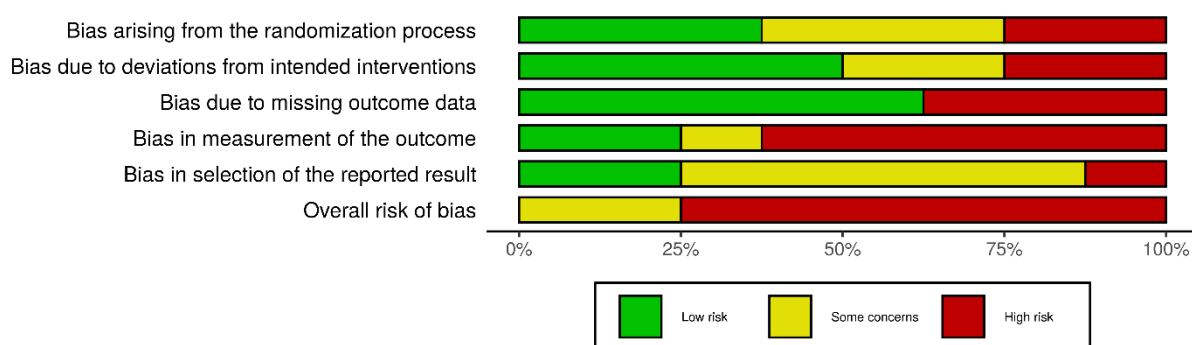


Figura AB - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 2.

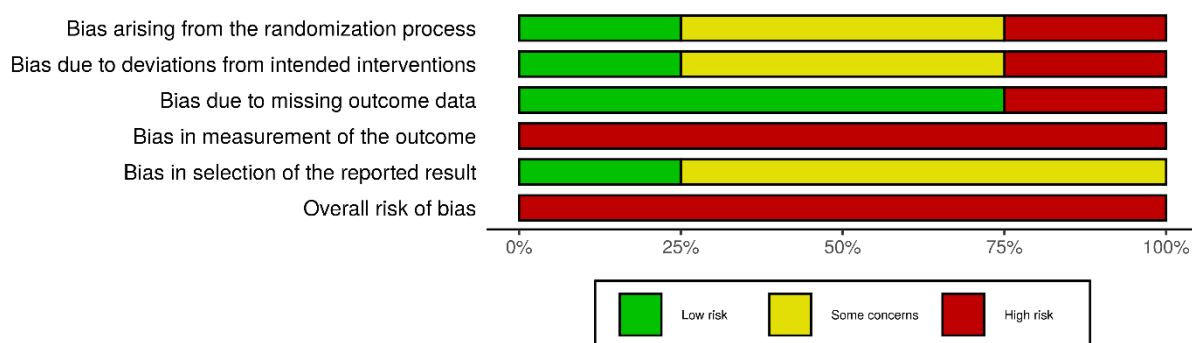


Figura AC - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na Comparação 3.

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)		

Dor pela escala WOMAC

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 visual analógica

6	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	934	922	-	SMD 0.21 mais alto (0.12 mais alto)	⊕⊕○ ○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	---	-------------------	---------

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 0.3 mais alto)		

Dor - WOMAC e EVA

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 para 0.27 mais alto)	⊕○○○ ○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-----------	--	------	------	---	--	--------------------------	---------

Respondedores

10	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	não grave	viés de publicação	1080/2006	920/1970 (46,7%)	RR 1.15 (1.05	70 mais por 1.000 (de 23	⊕○○○ ○ 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	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
						altamente suspeito ^d	(53,8%)		para 1.27)	mais para 126 mais)		

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	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	----------------------	---------------------	-----------------------------	---	--------------------------	------------

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)	⊕○○○ ○ 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	placebo tópico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
										para 17 mais)		

Eventos adversos locais

11	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	grave ^c	grave ^h	viés de publicação altamente suspeito ^d	301/229 (13,5%)	208/204 7 (10,2%)	OR 1.43 (0.99 para 2.06)	38 mais por 1.000 (de 1 menos para 87 mais)	⊕○○ ○ MUITO BAIXA	NÃO IMPORTANTE
----	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	--------------------	-------------------------	-----------------------------	---	-------------------------	----------------

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.

- d. Assimetria de gráfico de funil.
- e. Inclusão de estudos com risco de viés incerto ou grave.
- f. Inclusão de estudos com alto risco de viés.
- g. Heterogeneidade alta, com diferentes direções de efeito.
- h. 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)		

Dor pela escala WOMAC

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
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----	-----	---	---	-------------------	---------

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)		

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:

- Inclusão de estudos com risco de viés incerto e alto.
- Ambos os estudos de Tugwell, 2004 e Simon, 2009 investigaram solução tópica de diclofenaco, e não gel de diclofenaco, como os especialistas sugeriram.
- Houve heterogeneidade moderada de $I^2=44\%$.
- Os estudos investigaram outros medicamentos tópicos, que não o diclofenaco de dietilamônio gel.
- Possibilidade de redução de RR além de 25% reduz a força da recomendação em um nível.
- 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			

Dor pela EVA (seguimento: 2 semanas)

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	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------------	--------	---	------------------------	------------

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			

Dor pela EVA (seguimento: 16 dias)

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)

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	não grave	grave ^b	nenhum	Não foi relatada medida sumária de eficácia.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Explicações

a. Alto risco de viés

b. Tamanho amostral pequeno.

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	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 AD**).

Figura AD - 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

	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
	Cardenas et al., 2001 ⁷⁰	Amitriptilina vs. placebo

Dor neuropática por lesão	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 AE a AR** e nos **Quadros N a Q**.

Dor neuropática diabética

Redução da dor pela escala numérica (NRS)

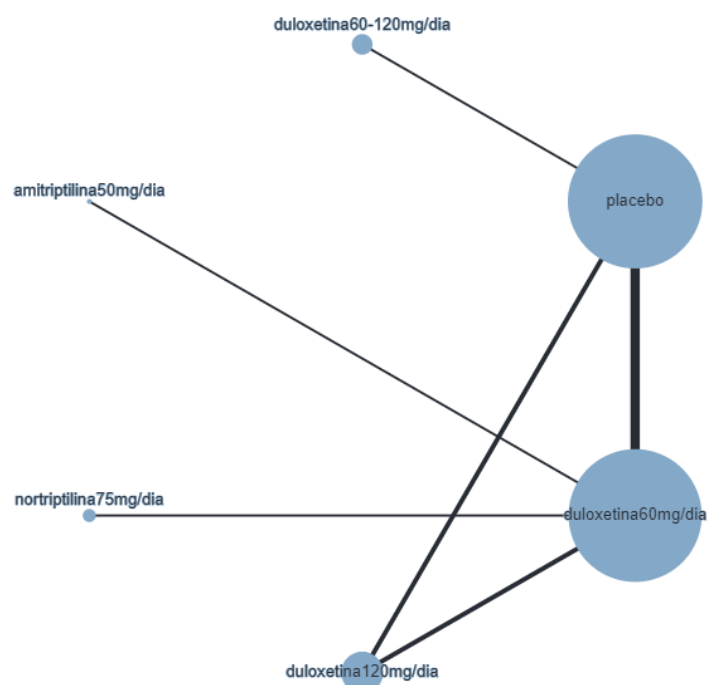


Figura AE - Plot da meta-análise em rede do desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com dor neuropática diabética.

Figura AF - 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 AG - 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	N° 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	1	-0.20	-0.20	NA	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
mg/dia								
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

Comparação	N° Estudos	análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
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.

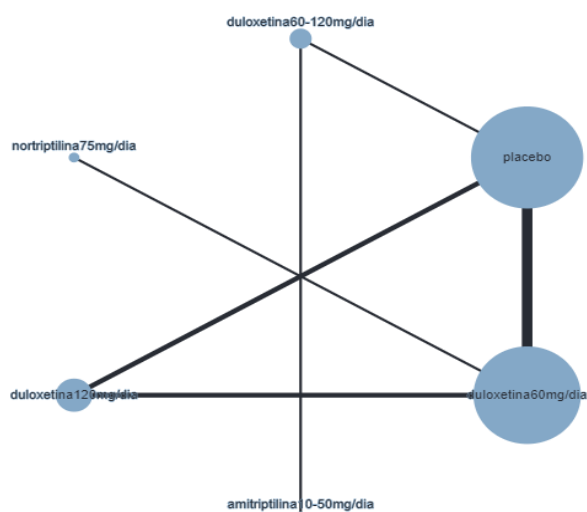


Figura AH - Plot da meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com dor neuropática diabética.

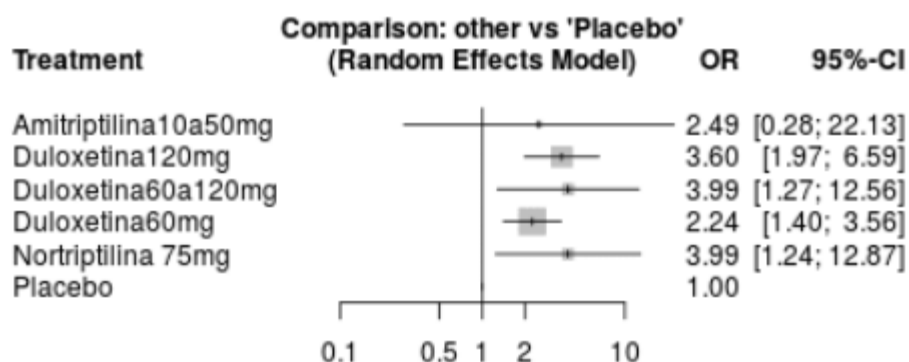


Figura AI - Forest plot das comparações diretas para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com dor neuropática diabética no modelo frequentista.

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 AJ - 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	0	0.58	NA	0.58	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	inferior do IC95%	superior do IC95%	Valor-p
60 mg/dia								
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.

Redução da dor pela escala NRS

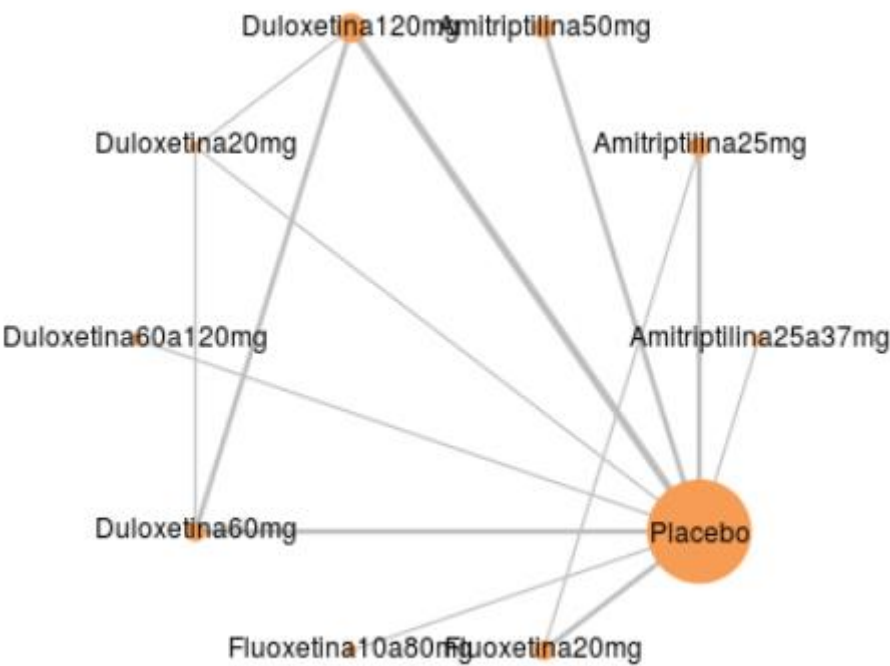


Figura AK - *Plot* da meta-análise em rede do desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

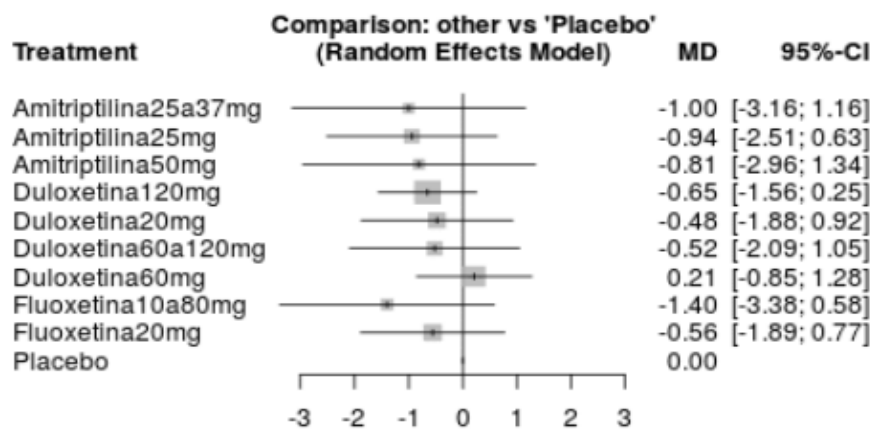


Figura AL - *Forest plot* das comparações diretas das intervenções para o desfecho de redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista. Legenda: Comparison, comparação; MD: Mean Difference, Diferença média; Other: outros; Random Effects Model, Modelo de efeitos randômicos; Treatment: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Figura AM - 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

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
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 Duloxetine 120 mg	0	-0.29	NA	-0.29	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 20 mg	0	-0.46	NA	-0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetine 60 a 120 mg	0	-0.42	NA	-0.42	NA	NA	NA	NA
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	0	-0.25	NA	-0.25	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
Fluoxetina 20 mg								
Amitriptilina 50 mg versus Placebo	2	-0.81	-0.81	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 20 mg	1	-0.18	-0.04	-0.7	0.66	-2.79	4.11	0.71
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.13	NA	-0.13	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 mg	2	-0.87	-0.76	-1.99	1.22	-2.63	5.07	0.53
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.75	NA	0.75	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	-0.1	NA	-0.1	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Placebo	3	-0.65	-0.65	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 mg	1	-0.69	-0.24	-2.95	2.71	-1.15	6.57	0.17
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.92	NA	0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.08	NA	0.08	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Placebo	1	-0.48	-0.79	0.72	-1.51	-4.96	1.94	0.39
Duloxetina 60 a 120 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.88	NA	0.88	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
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

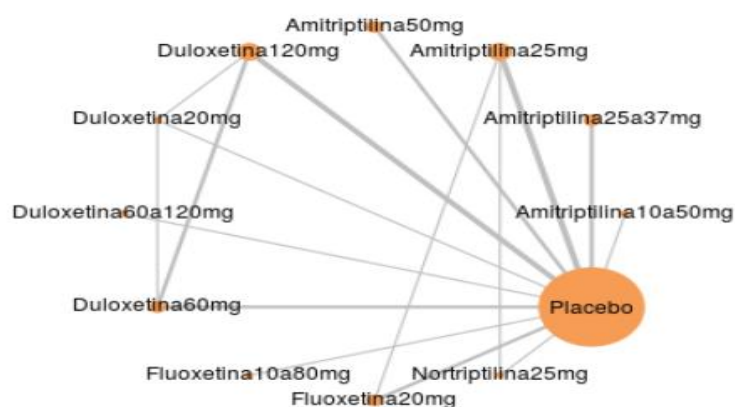


Figura AN - Plot da meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia.

Figura AO - 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 AP - 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

Comparação	Nº Estudo	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferen ça	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	0.81	NA	0.81	NA	NA	NA	NA
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 Duloxetina 120 mg	0	-0.78	NA	-0.78	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 20 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.58	NA	-0.58	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-0.39	NA	-0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.67	NA	0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Nortriptilina 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 Duloxetina 120 mg	0	-1.06	NA	-1.06	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudo	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferen ça	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.86	NA	-0.86	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-0.66	NA	-0.66	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.39	NA	0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Nortriptilina 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 Duloxetina 120 mg	0	-1.59	NA	-1.59	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-1.39	NA	-1.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-1.20	NA	-1.20	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº Estudo	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferen ça	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
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

Comparação	Nº Estudo	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferen ça	ça inferior do IC95%	ça superior do IC95%	Valor-p
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
Duloxetina 60 a 120 mg versus Duloxetina 60 mg	0	0.19	NA	0.19	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.72	NA	0.72	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.25	NA	1.25	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.27	NA	1.28	NA	NA	NA	NA

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

Legenda: NA: Não se Aplica.

Redução da dor pela escala NRS

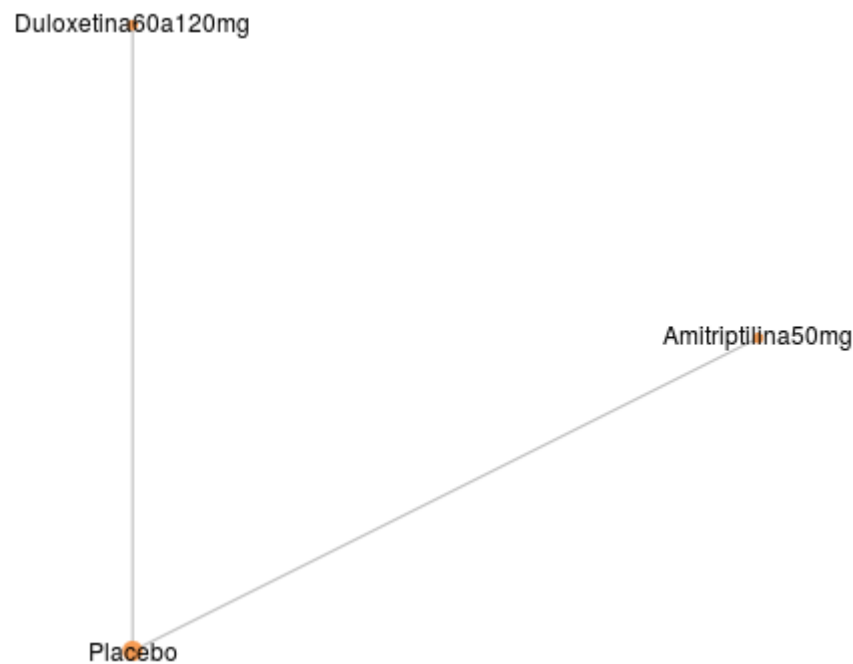


Figura AQ - *Plot* da meta-análise em rede do desfecho de redução da dor pela escala NRS em pacientes com dor neuropática por lesão.

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

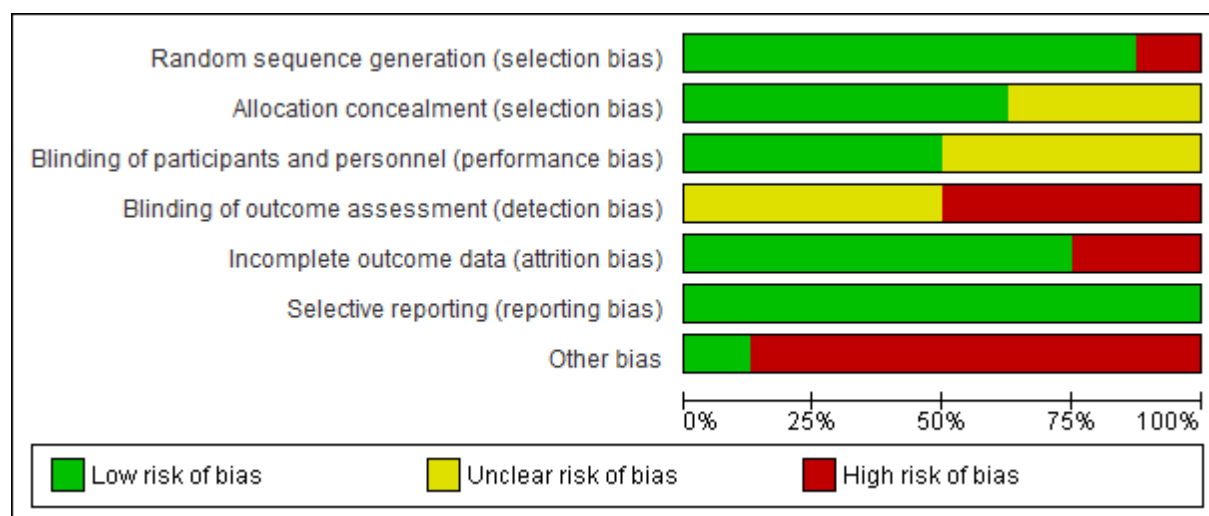
Figura AR - Matriz da comparação das intervenções para o desfecho de redução da dor em pacientes com dor neuropática por lesão no modelo frequentista.

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 AS a AU**).



	Boyle 2012	Gao 2010	Gao 2015	Kaur 2011	Raskin 2005	Wernicke 2006	Yasuda 2011	Zakerkish 2017
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 AS - Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com DND.

Fibromialgia

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 AT - Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com fibromialgia.

Dor neuropática por lesão

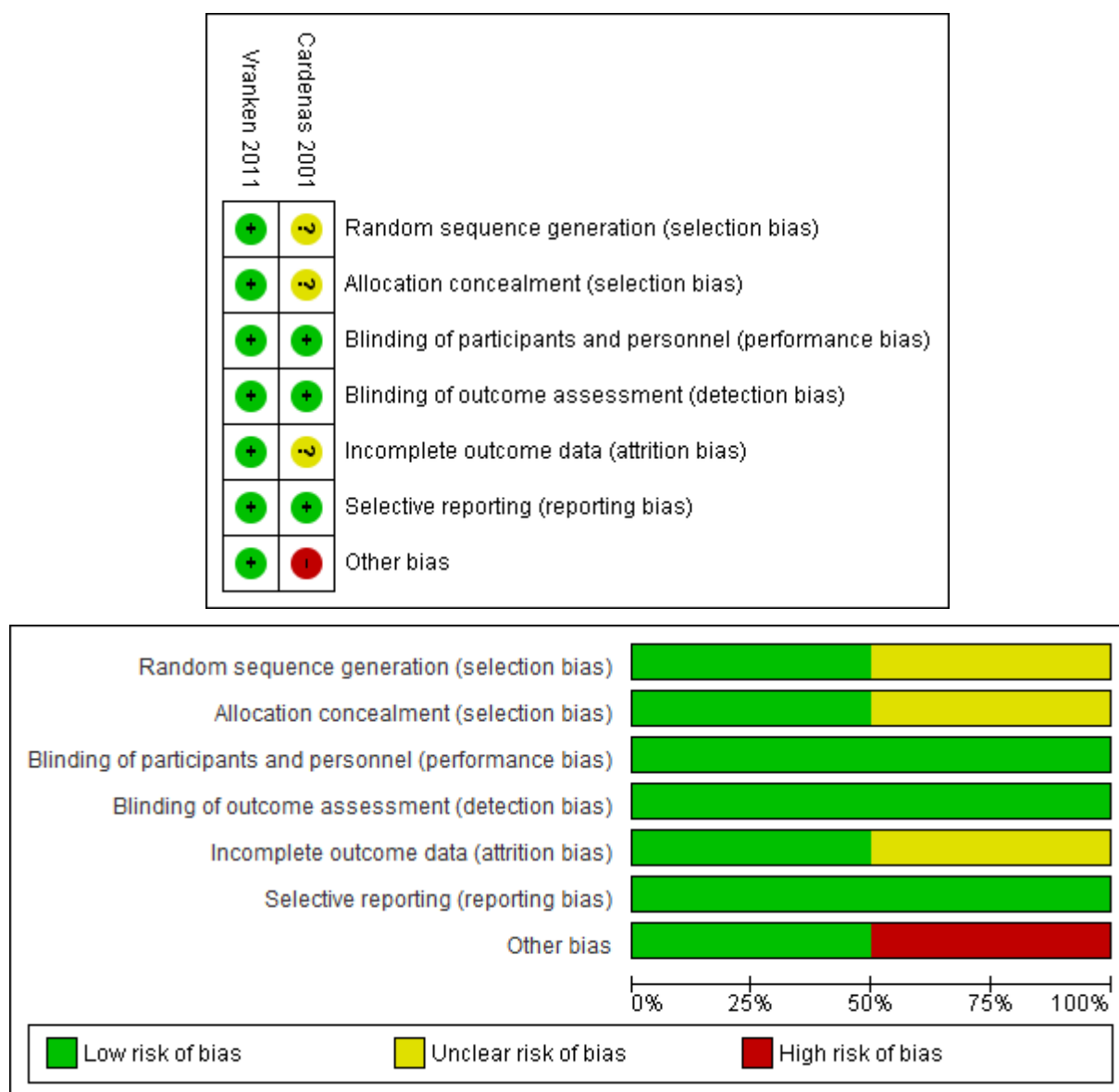


Figura AU -Avaliação da qualidade metodológica dos ECR com pacientes com dor neuropática por lesão.

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

comparações foi considerada muito baixa (**Quadros R a V**).

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

Compara ção	Núme ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia <i>versus</i> placebo	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia <i>versus</i> fluoxetina 20 mg/dia	1	Preocupa ção importante	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia <i>versus</i> placebo	2	Preocupa ção importante	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia <i>versus</i> placebo	2	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia <i>versus</i> duloxetina	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
20 mg/dia								
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetinaa 60 mg/dia	2	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	3	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupa	Não detectado	Nenhuma preocupa	Preocupa ção	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
versus placebo		ções		ção	importan te		ção	
Fluoxetina 10 a 80 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Fluoxetina 20 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus amitriptilin a 25 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus amitriptilin a 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
duloxetina 120 mg/dia								
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
mg/dia								
Amitriptilin a 25 a 37 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia versus amitriptilin a 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia versus duloxetina 60 a 120	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
mg/dia								
Amitriptilin a 25 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 25 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção important e	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia versus duloxetina 60 a 120	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
mg/dia								
Amitriptilin a 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção important e	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Amitriptilin a 50 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus fluoxetina	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
10 a 80 mg/dia								
Duloxetine 120 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção important	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
versus duloxetine 60 mg/dia					e			
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

Compara ção	ro de estu dos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Impreci são	Heterogeneida de	Incoerência	Confian ça
Fluoxetina 10-80 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importan te	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Muito baixa

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	2	Nenhuma	Não	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Baixa

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
50 mg/dia versus placebo		preocupação	detectado	preocupação	ção importante	preocupação	preocupação	
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 versus duloxetina 60 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina	1	Algumas	Não	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
60 a 120 mg/dia versus placebo		preocupações	detectado	preocupação	ção importante	preocupação	preocupação	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
Nortriptyline 25 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptyline 10 a 50 mg/dia versus amitriptyline 25 a 37 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
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
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	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

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

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
25 a 37 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia		preocupação	detectado	preocupação	ção importante	preocupação	preocupação	baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 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 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 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	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
duloxetine 60 mg/dia								
Amitriptylina 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
Amitriptylina 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
Amitriptylina 25 a 37 mg/dia versus nortriptylina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus amitriptylina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptylina 25 mg/dia versus	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
duloxetine 120 mg/dia								
Amitriptyline 25 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptyline 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
Amitriptyline 25 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptyline 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
Amitriptyline 25 mg/dia versus nortriptyline	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

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

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
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	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

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

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
duloxetina 60 mg/dia								
Duloxetina 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
Duloxetina 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
Duloxetina 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
Duloxetina 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
Duloxetina 60 mg/dia versus	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
fluoxetina 20 mg/dia								
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetina 10 a 80 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
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 de	Incoerência	Confiança
Amitriptilina	1	Preocupação	Não	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito

Comparação	estudos	estudo	relato	indireta	Imprecisão	de	Incoerência	ça
50 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia		ção importante	detectado	preocupa ção	ção importante	preocupação	preocupa ção	baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 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 duloxetine 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetine 60-	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	estudos	estudo	relato	indireta	Imprecisão	de	Incoerência	ça
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 duloxetine 60-120 mg/dia	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Duloxetine 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 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 duloxetine 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10-50 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	estudos	estudo	relato	indireta	Imprecisão	de	Incoerência	Confiança
versus duloxetina 60 mg/dia		ções		ção	importante			
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Amitriptilina 10-50 mg/dia versus placebo	0	Nenhuma preocupa ção	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60- 120 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 60- 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocup ação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Duloxetina 60- 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupa ções	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Preocupação importante	Nenhuma preocupa ção	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 50 mg/dia vs placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa
Duloxetina 60-120 mg/dia vs placebo	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa

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 (pregabalin[Text Word])) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR	1.835

Base	Estratégia	resultados
	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' 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

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. Desses, 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 AV**).

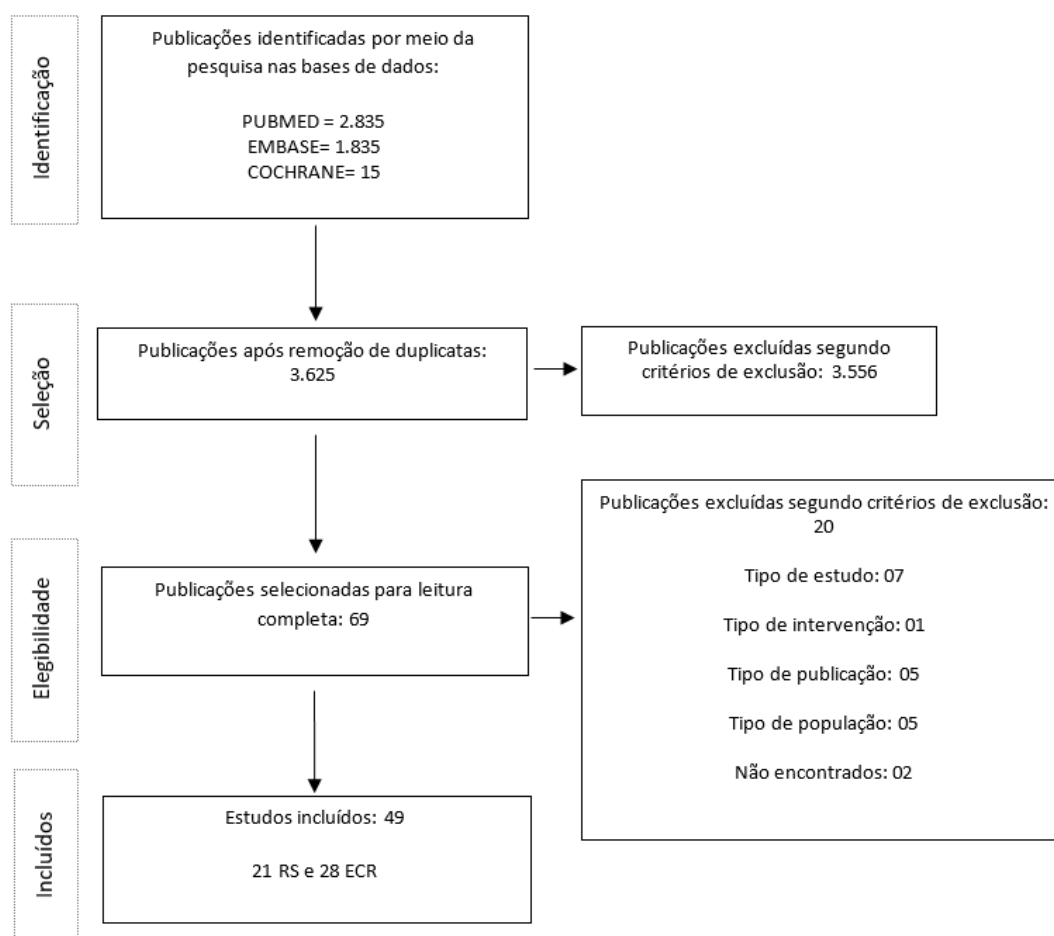


Figura AV - Fluxograma de seleção dos estudos.

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		
Dworkin 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.
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.
Lesser 2004 ⁸¹	NPD	-	77, 81 e 82 nos grupos de 75,	97	-	55,8%, 59,3% e 63,4% nos	60,8%	-	61,3 (10,5), 59,0 (9,2) e 62,0	57,8 (11,6)	-	NI	NI	4	Redução da dor na escala VAS, interferência no sono, mudança na

			300 e 600 mg/dia, respectivamente			grupos de 75, 300 e 600 mg/dia, respectivamente			(9,7) anos nos grupos de 75, 300 e 600 mg/dia, respectivamente						impressão global do paciente, mudança na impressão clínica do 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.
Rosen stock 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 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
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%	Media na 74,9 (intervalo 28,9-94,8) anos	-	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

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, 251interferência no sono, humor, atividades motoras, qualidade de vida
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
Kaydo k 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.,	Dor neuropática	15	15	-	83,30 %	-	-	32,93 (11,87)	-	-	31,5 (61,1) anos	-	-	18	Redução da dor pela escala de VAS, interferência no

2014 ¹⁰ 2	a devido a lesão															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

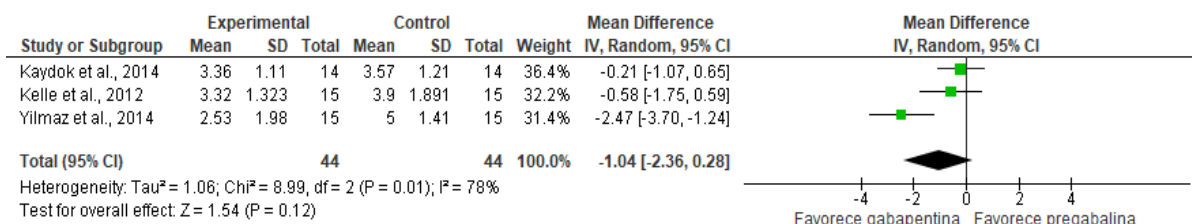


Figura AW - Forest plot da comparação de gabapentina versus pregabalina para o desfecho de redução da dor pela escala VAS em pacientes com dor neuropática devido a lesão. Legenda:

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

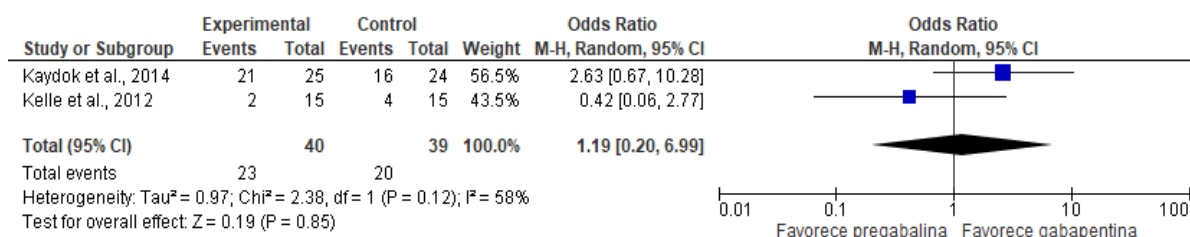


Figura AX - Forest plot da comparação de gabapentina versus pregabalina para o desfecho de frequência de eventos adversos em pacientes com dor neuropática devido a lesão. Legenda:

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

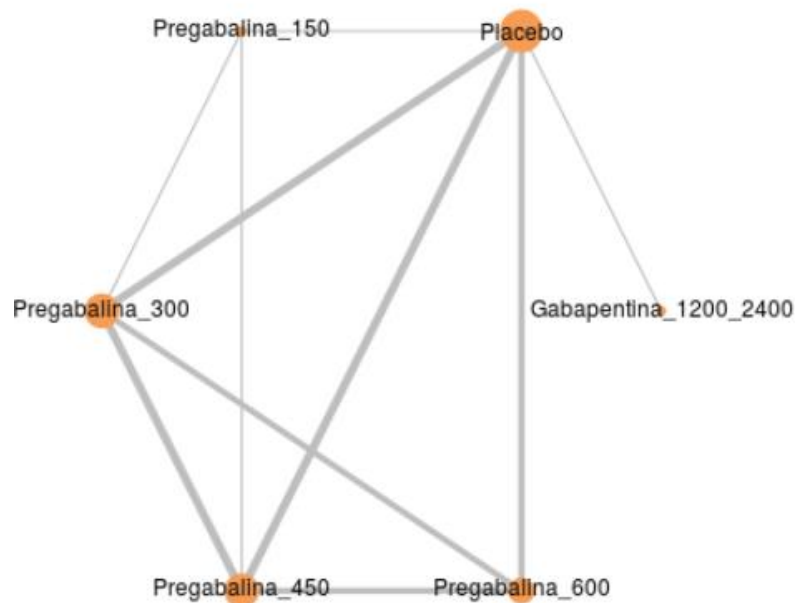


Figura AY. Plot da meta-análise em rede para o desfecho de redução de dor pela escala NRS com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia. Legenda: Gabapentina_1200-2400: gabapentina 1.200 a 2.400 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

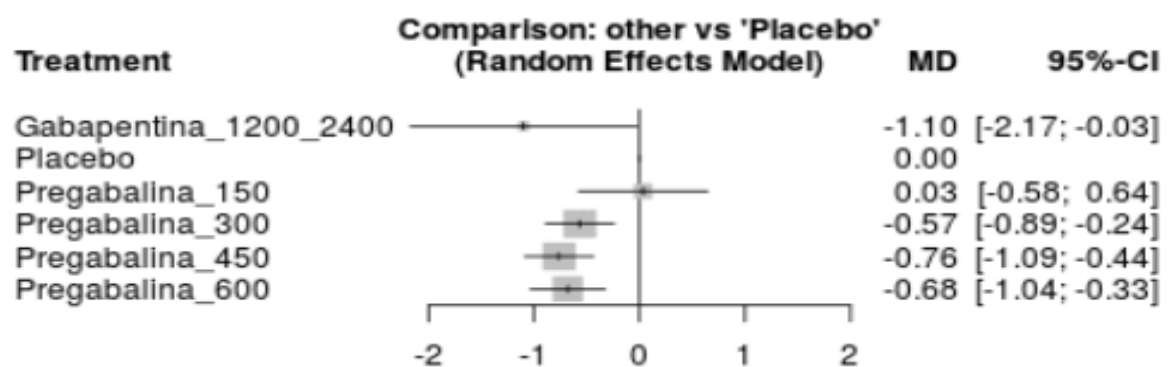


Figura AZ. Forest plot das comparações diretas das intervenções para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_1200-2400: gabapentina 1.200 a 2.400 mg, MD: Mean Difference: Diferença média, Other: outros, 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 BA - 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	0	-0,34	NA	-0,34	NA	NA	NA	NA

Comparação	N° Estudos	Meta-análise em rede	Direto	Indireto	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
mg/dia								
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 mg/dia	1	0,80	0,90	0,49	0,41	-1,00	1,81	0,57
Pregabalina 150 mg/dia versus	0	0,71	NA	0,71	NA	NA	NA	NA

Comparação	N° Estudos	Meta-análise em rede	Direto	Indireto	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
Pregabalina 600 mg/dia								
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

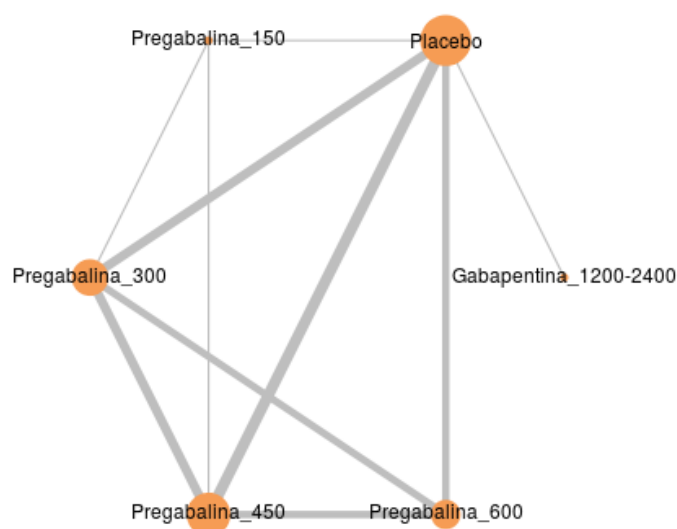


Figura BB - *Plot* da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com fibromialgia. Legenda: Gabapentina_1200-2400: gabapentina 1.200 a 2.400 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_450: pregabalina 450 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

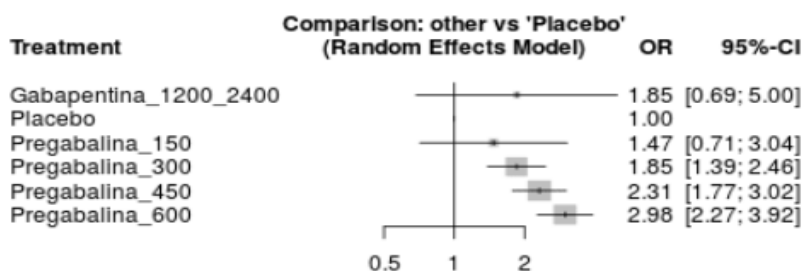


Figura BC - *Forest plot* das comparações diretas para o desfecho de descontinuação por evento adverso dos estudos com pacientes com fibromialgia no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_1200-2400: gabapentina 1.200 a 2.400 mg, Other: outros, Pregabalina_150: pregabalina 150 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 BD - 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 Pregabalina 450 mg/dia	0	-0.22	NA	-0.22	NA	NA	NA	NA
Gabapentina 1.200 a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia	0	-0.48	NA	-0.48	NA	NA	NA	NA

a 2.400 mg/dia versus Pregabalina 600 mg/dia								
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

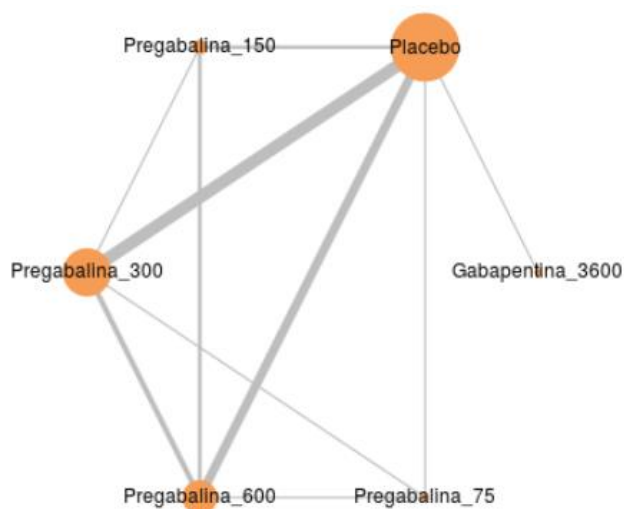


Figura BE - *Plot da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuropatia periférica diabética. Legenda: Gabapentina_3600: gabapentina 3.600 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.*

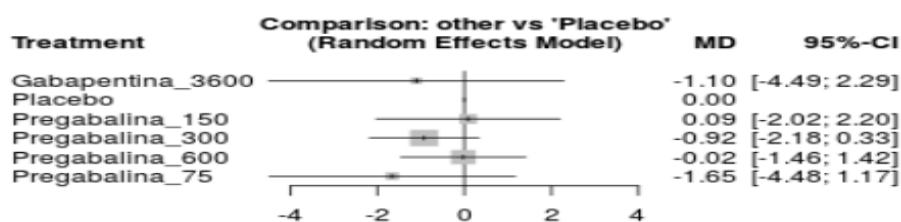


Figura BF - Forest plot das comparações diretas para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_3600: gabapentina 3.600 mg, MD: mean difference: diferença média, Other: outros, Pregabalina_150: 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 BG - 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	0	-1,19	NA	-1,19	NA	NA	NA	NA

Comparação	Nº. Estudos	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
/dia								
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	1	1,01	-0,15	1,94	-2,09	-6,61	2,43	0,36

Comparação	Nº. Estudos	Meta- análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
mg/dia								
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
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

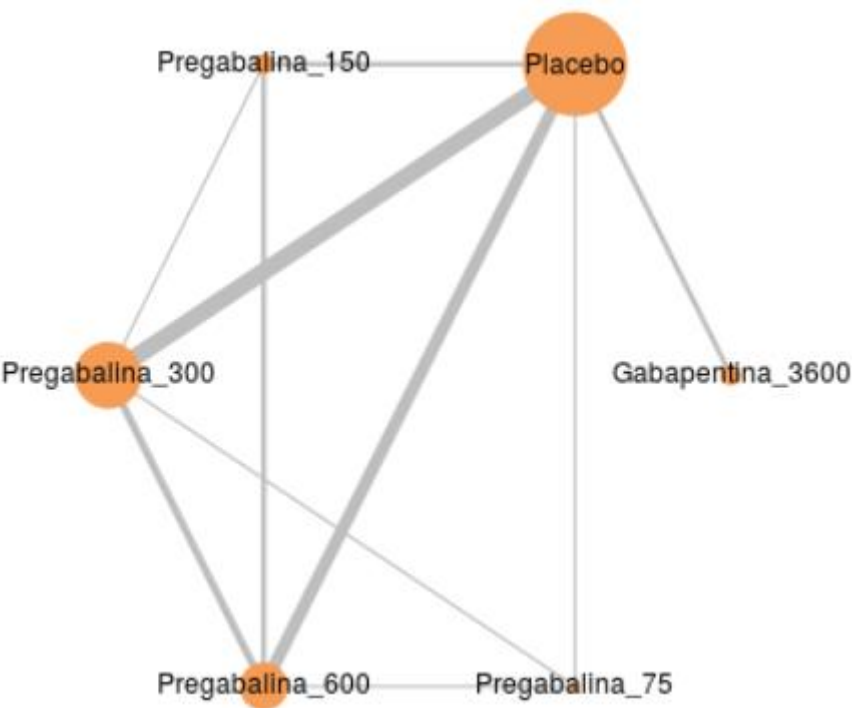


Figura BH - Plot da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuropatia periférica diabética. Legenda: Gabapentina_3600: Gabapentina 3.600 mg, Pregabalina_75: pregabalina 75 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg, Pregabalina_600: pregabalina 600 mg.

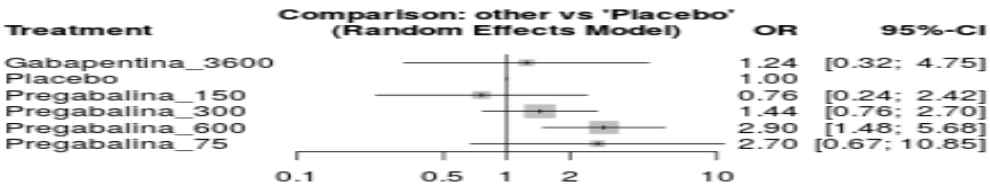


Figura BI - *Forest plot* das comparações diretas para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuropatia periférica diabética no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_3600: gabapentina 3.600 mg, MD: mean difference: diferença 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 BJ - 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	0	-0,85	NA	-0,85	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 600 mg/dia								
Gabapentina 3.600 mg/dia versus Pregabalina 75 mg/dia	0	-0,78	NA	-0,78	NA	NA	NA	NA
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

Comparações	N° Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor de p
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

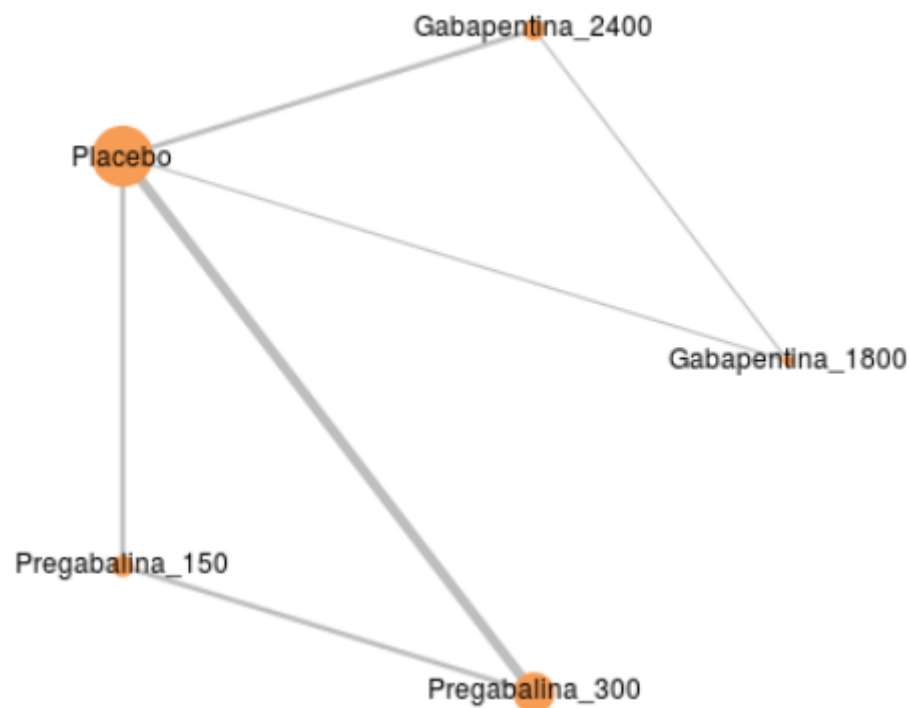


Figura BK - *Plot* da meta-análise em rede do desfecho da redução da dor com todos os estudos incluídos com pacientes com neuralgia pós herpética. Legenda: Gabapentina_2400: Gabapentina 2.400 mg, Gabapentina_1800: Gabapentina 1.800 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg.

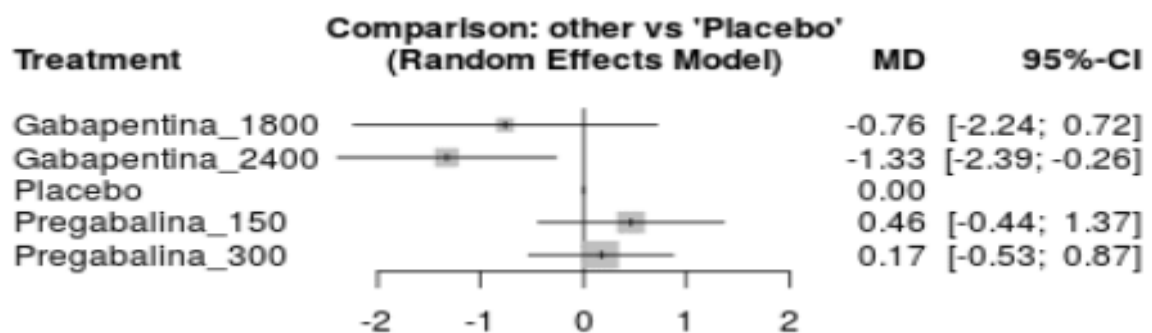


Figura BL - *Forest plot* das comparações diretas para o desfecho da redução da dor dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_1800: gabapentina 1.800 mg, Gabapentina_2400: gabapentina 2.400 mg; MD: mean difference: diferença 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 BM - 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	2	-1,33	-1,33	NA	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
mg/dia versus placebo								
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

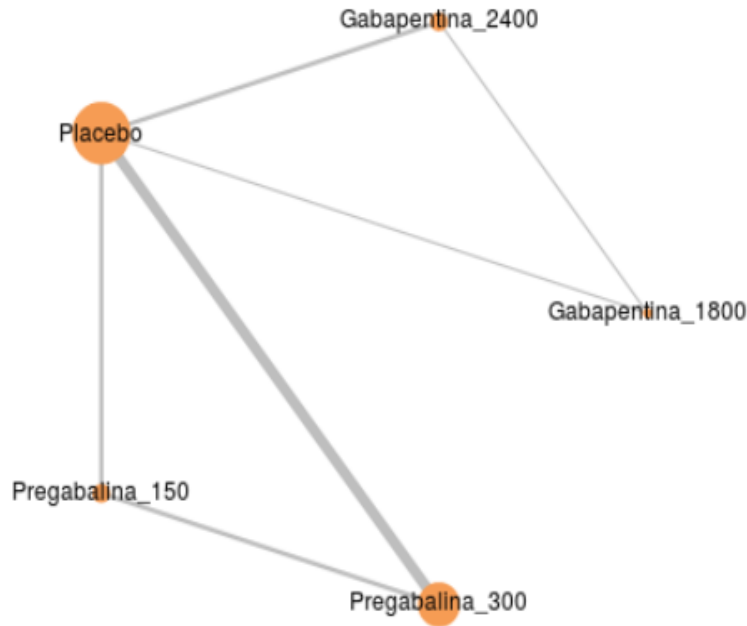


Figura BN - *Plot* da meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos com todos os estudos incluídos com pacientes com neuralgia pós herpética. Legenda: Gabapentina_2400: Gabapentina 2.400 mg, Gabapentina_1800: Gabapentina 1.800 mg, Pregabalina_150: pregabalina 150 mg, Pregabalina_300: pregabalina 300 mg.

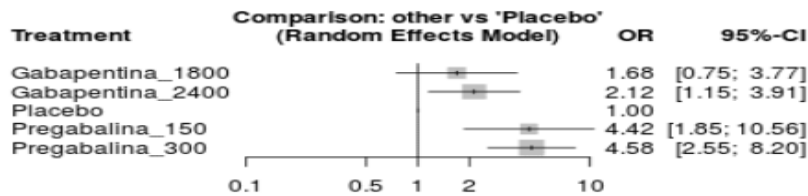


Figura BO - *Forest plot* das comparações diretas para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos dos estudos com pacientes com neuralgia pós herpética no modelo frequentista. Legenda: Comparison: comparação, Gabapentina_1800: gabapentina 1.800 mg, Gabapentina_2400: gabapentina 2.400 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 BP - 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	2	0.75	0.75	NA	NA	NA	NA	NA

mg/dia	versus								
placebo									
Gabapentina 2.400									
mg/dia	versus	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
pregabalina 150									
mg/dia									
Gabapentina 2.400									
mg/dia	versus	0	-0.77	NA	-0.77	NA	NA	NA	NA
pregabalina 300									
mg/dia									
Pregabalina 150									
mg/dia	versus	2	1.49	1.21	1.93	-0.72	-2.52	1.07	0.43
placebo									
Pregabalina 300									
mg/dia	versus	5	1.52	1.52	1.26	0.26	-11.49	12.01	0.97
placebo									
Pregabalina 150									
mg/dia	versus	2	-0.03	0.08	-1.06	1.14	-1.45	3.74	0.39
pregabalina 300									
mg/dia									

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 BQ a BT**).

Dor neuropática pós lesão

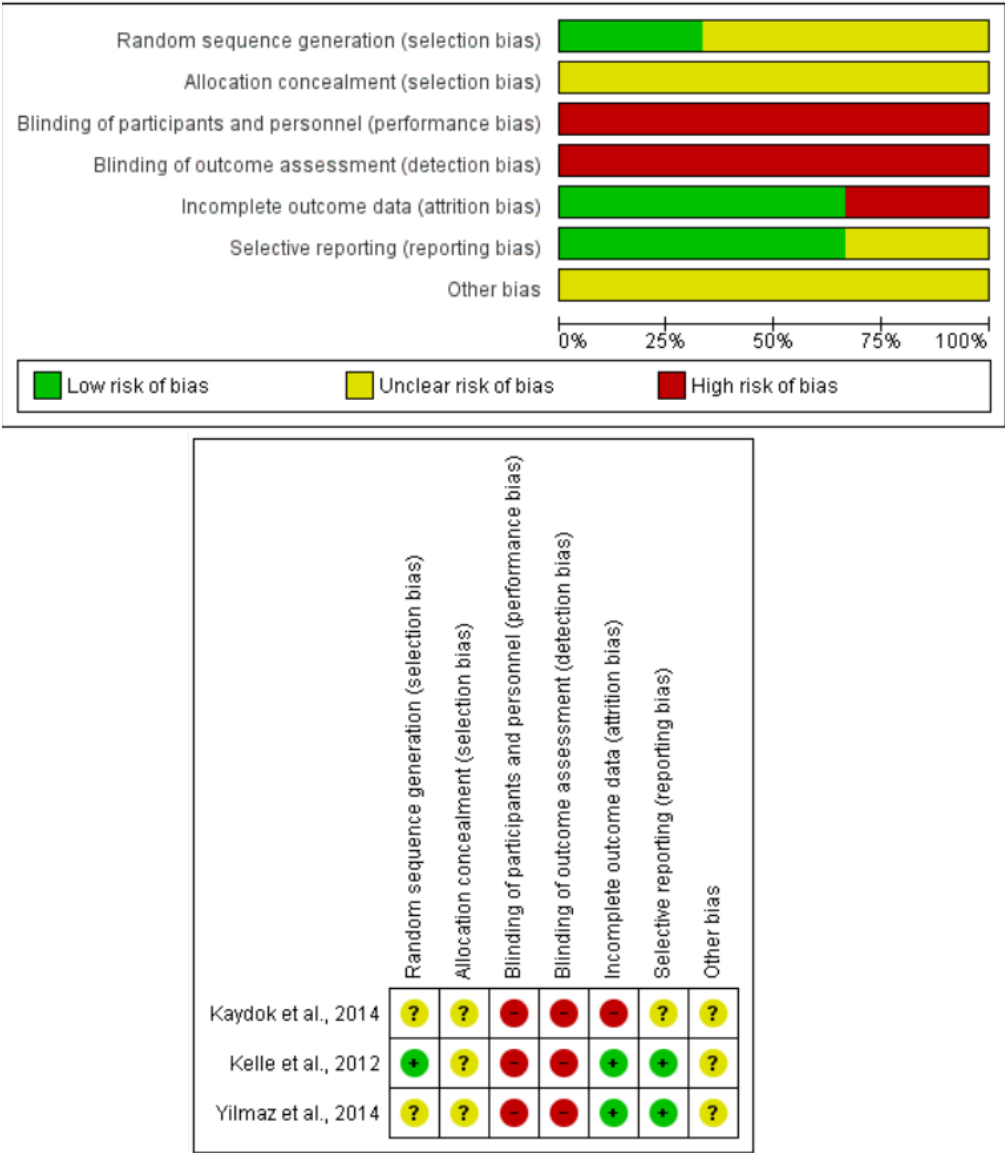
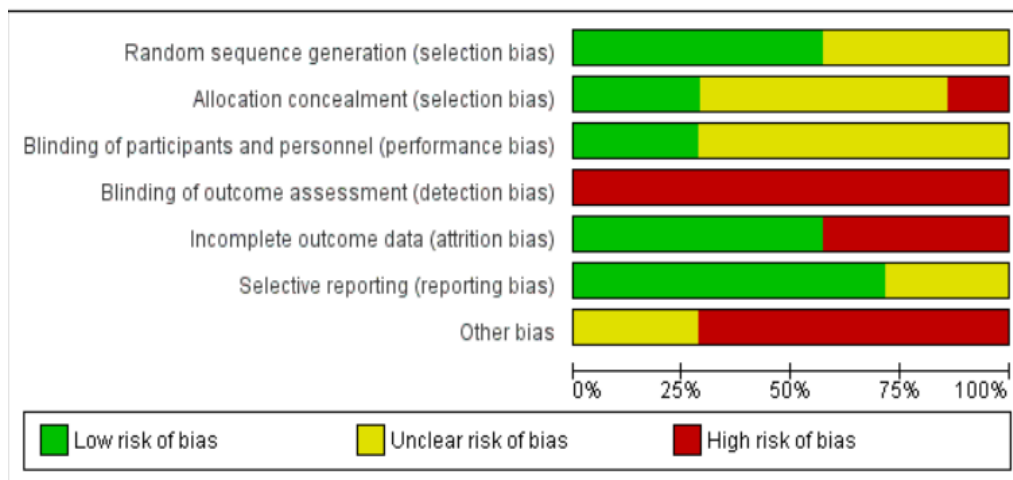


Figura BQ - Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com dor neuropática devido à lesão.

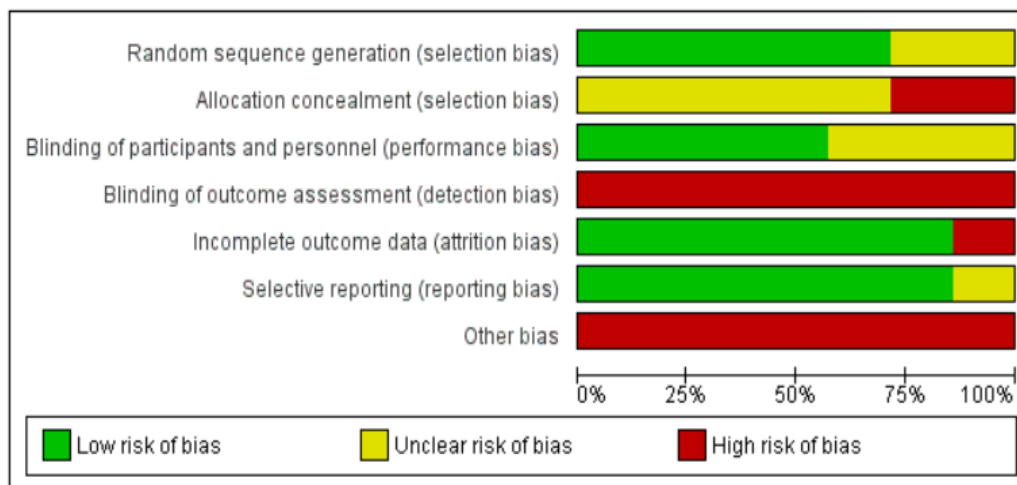
Fibromialgia



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

Figura BR - 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 BS - Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com neuralgia pós herpética.

Neuropatia periférica diabética

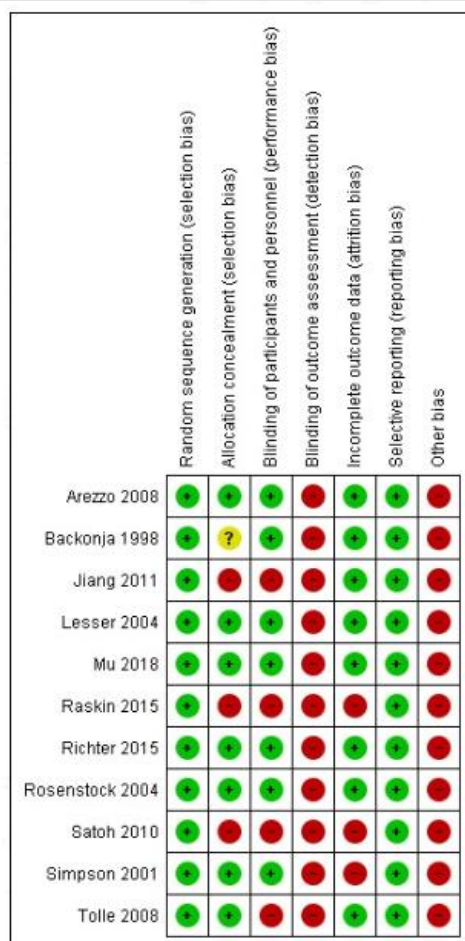
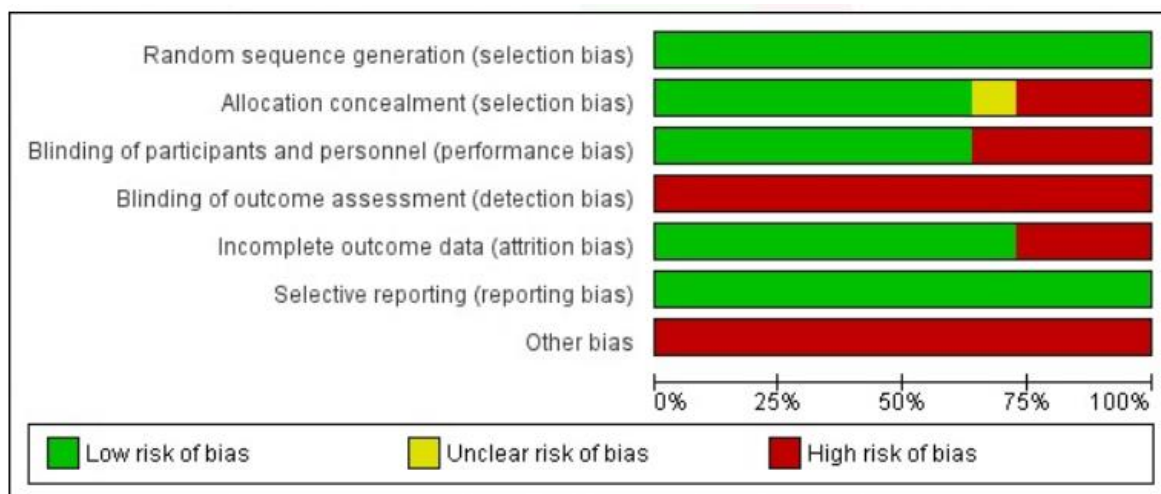


Figura BT - Avaliação do risco de viés dos ECR com pacientes com neuropatia periférica diabética.

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**).

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
---	-------------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	---------------	---------------	---------------------------------	---	--------------------------	------------

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)		

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

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
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	3	Preocupação	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
mg/dia versus pregabalina 600 mg/dia		importante		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
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

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
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	N° 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
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	5	Preocupação	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

Comparação	N° de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
versus pregabalina 45 mg/dia		importante		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
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	0	Preocupação	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
mg/dia versus pregabalina 600 mg/dia		importante		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
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

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
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	0	Alguma	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Nenhuma	Muito baixa

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
mg/dia versus pregabalina 150 mg/dia		preocupação		preocupação	importante	preocupação	preocupação	
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 A1 - 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

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Pregabalina 300 mg/dia versus pregabalina 600 mg/dia	3	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	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	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

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 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
Placebo versus	2	Preocupação	Suspeito	Nenhuma	Preocupação	Nenhuma	Preocupação	Muito baixa

Comparação	Nº de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
pregabalina 150 mg/dia		importante		preocupação	importante	preocupação	importante	
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

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	0	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
pregabalina 150 mg/dia								
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

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

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 BU**).

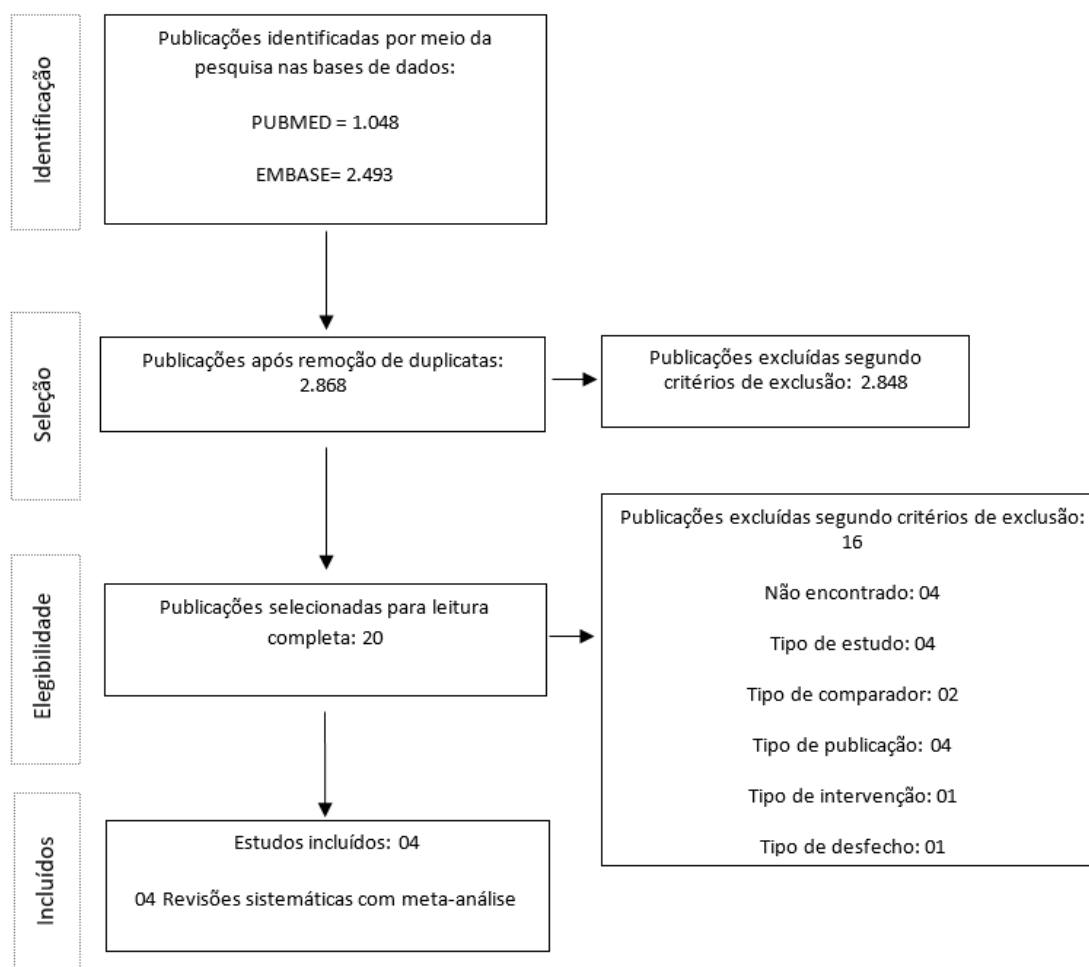


Figura BU - Fluxograma de seleção dos estudos.

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

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

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 significativa entre o emplastro de lidocaína 5% e a pregabalina 600 mg, independentemente do tempo de acompanhamento (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,40 [IC95% -1,38 a 0,98]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,41 [IC95% -1,19 a 0,98]). O mesmo foi observado para a comparação entre lidocaína patch 5% e pregabalina 300 mg (apenas estudos com duração de até 12 meses: DM -0,57 [IC95% -1,57 a 1,06]; estudos com duração tanto menor quanto maior que 12 meses: DM -0,76 [IC95% -1,64 a 0,61]).

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., 2019¹⁰⁷
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 na - 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.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							Nos pacientes com neuropatia periférica diabética: 0,005 (IC:-0,73-1,25) e -0,58 (IC:-1,48-0,90), respectivamente.		

Redução da dor em 3 0%

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</u>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	--	------------------------	---------

Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							<u>neuralgia pos-herpética:</u> RR= 1,18 (IC: 0,44-3,17) e 1,22 (IC: 0,36-4,08), respectivamente. <u>Nos pacientes com neuropatia periférica diabética:</u> 1,06 (IC: 0,58-3,11) e 1,00 (0,41-4,58), respectivamente.		

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	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	--------------------	------------------------	--------------------	--------------------	--------	--	------------------------	---------

Avaliação							Impacto	Qualidade	Importância
Nº do estudo	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
						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.			

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.

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 dados	Estratégia 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	2.057

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Resultados
	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 Osteoarthritis* OR Degenerative Arthritis OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthritis 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 'prontofort' OR 'zytram' OR 'takadol' OR 'theradol' OR 'tiral' OR 'topalgic' OR 'tradol' OR 'tradonal' OR 'tralgiol' OR 'trama abz' OR 'biokanol' OR 'tramabeta' OR	8.923

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Resultados
	'tramadin' OR 'tramadoc' OR 'tramadol hydrochloride' OR 'trasedal' OR 'ultram' OR 'xymel 50' OR 'zamudol' OR 'zumalgic' OR 'zydol' OR 'tramadolor' 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 osteoarthritides 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*'	
	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 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 BV).

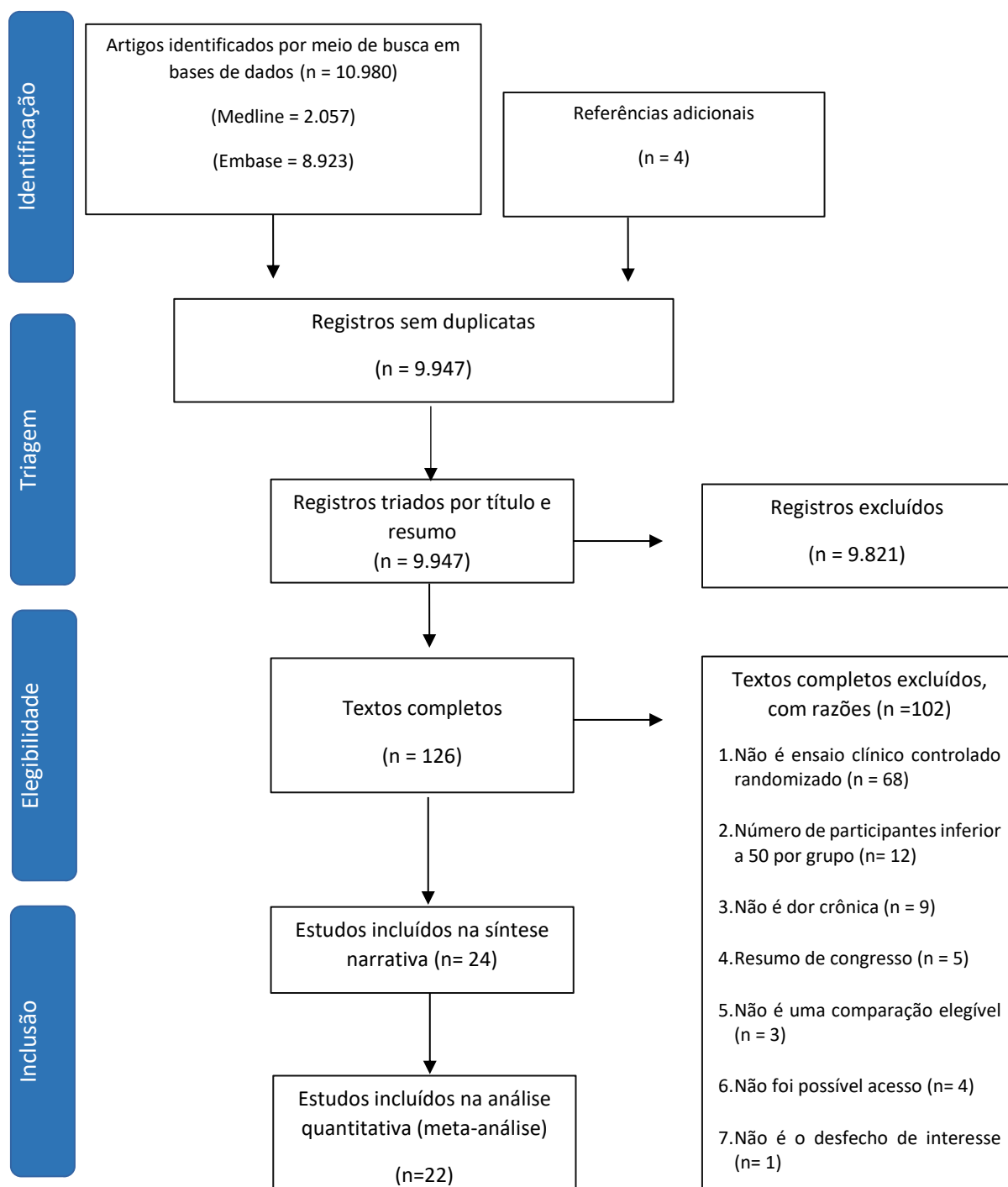


Figura BV - Fluxograma de inclusão de estudos.

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**.

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	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	Alto risco	Intensidade da dor: Redução categórica ≥ 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		de um a quatro comprimidos por dia		período do estudo.		Qualidade de vida: <i>Korean Short Form-36 (K-SF-36)</i> 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>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Peloso, P. M. and Fortin, L. 2004 ¹¹¹ 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: <i>EVA 0-100 (3 meses) média; p</i> 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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	Dor lombar crônica de moderada a grave (EVA igual ou superior a 40)	Comprimido de tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg n= 161	Três meses	Participantes que faziam uso de medicamentos diários para dor,	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
ECR multicêntrico Fase 3	mm), capazes de andar n=322	Placebo (comprimido) n=157 *A dose de ambos os grupos podia variar de um a oito comprimidos ao dia.		por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da fase de titulação do estudo.		<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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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	Dor lombar crônica grave o suficiente para necessitar de medicamentos por mais de três meses.	Comprimido de tramadol (50 mg) (200 a 400 mg/dia) n=127 Placebo (comprimido 200 -400 mg)	Quatro semanas	Participantes fizeram uso de tramadol na fase inicial aberta de <i>washout</i>. Foram excluídos antes da	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Fase 3 (<i>enrichment design</i>)	N=254	n=127 *A dose de ambos os grupos podia variar até 8 comprimidos ao dia.		randomização, pacientes que tiveram EAs graves ou que o medicamento foi ineficaz.		Incapacidade: Roland morris n: média (DP); p Tramadol n=127: 8,8 (6,2) Placebo n=127: 10,2 (6,2); $p \leq 0,001$ 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. 2012 ¹¹⁴	Dor lombar crônica moderada a grave (END igual ou superior a quatro pontos,	Comprimido de Tramadol ER (ER; 200 mg; ATC: N02AX02; T-long) n=118	Quatro semanas	Participantes que faziam uso de medicamentos para dor, porém estavam	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); $p>0,05$

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
ECR multicêntrico Fase 3	variando de 0 a 10) N=363	Placebo (comprimido) n=122 *A dose de ambos os grupos foi de uma vez ao dia, à noite.		insatisfeitos com o tratamento e descontinuaram todos os medicamentos antes da randomização.		<i>Redução categórica da dor $\geq 30\%$: n(%)</i> Tramadol 52 (48,6); Placebo 57 (51,8); $p>0,05$ <i>Redução categórica da dor $\geq 50\%$: 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>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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						

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Caldwell et al, 2002 ¹¹⁵ 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 ± EP): Redução da dor em relação ao <i>baseline</i> : Morfina LP manhã: -19,3 ± 4,3; 17% [p<0,05 vs. placebo] Morfina LP noite: -22,2 ± 4,3; 20% [p<0,05 vs. placebo] Morfina LC: -20,5 ± 4,3; 18% [p<0,05 vs. placebo] Placebo: -6,48 ± 4,4; 4% Overall Arthritis Pain Intensity (mínimos quadrados ± EP): Redução da dor em relação ao <i>baseline</i> : Morfina LP manhã: -26,7 ± 3,5; 26% [p = ns vs. placebo] Morfina LP noite: -22,8 ± 3,5; 22% [p = ns vs. placebo]

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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%]

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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%]

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• Outros motivos: Morfina LP (manhã): n=1; Morfina LP (noite): n=3; Morfina LC: n=2; Placebo: n=4
Babul et al., 2004¹¹⁶ ECR paralelo, duplo-cego, placebo controlado	Adultos ≥ 50 anos, com OA primária do joelho, classe funcional I-III, e pontuação EVA ≥ 40 mm <i>index joint</i> N=246	I: Tramadol ER (entre 100 a 400 mg) n=124 C: Placebo n=122	12 semanas	NR	Alto risco de viés	WOMAC score 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) WOMAC score 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 score função física (0 a 1700): Variação média dos Mínimos quadrados (mm):

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 (0 a 100)</i>: 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:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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., 2007 ¹¹⁷	Adultos entre 40 a 80 anos com dor devido à OA	I: Tramadol Contramid OAD (entre 100 a 300 mg)	12 semanas	Analgésicos, anti-inflamatórios e	Algumas preocupações	Escala Numérica de Dor (END) Redução de dor (melhora média absoluta):

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
ECR multicêntrico, paralelo, duplo-cego*	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	N= 432 C: placebo N=214		medicamentos para tratar distúrbios cardíacos, tomados por porcentagens semelhantes nos dois grupos		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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 ECR duplo-cego, placebo controlado Contexto: ambulatorial	Pacientes entre 35 e 75 anos com OA de joelho sintomática, há ≥1 ano, com dor moderada (intensidade ≥ 2, numa escala de 4 pontos), que usaram AINE por	I: Tramadol (200 a 400 mg/dia) N=63 C: Placebo N=66	13 semanas	Analgésicos Houve uma fase de <i>washout</i> prévia de 10 dias	Algumas preocupações	Pontuação Likert de dor: - Intensidade (média do escore final ± DP): 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	< três meses e estivessem em boa condição de saúde N=129					Placebo: -0.57 ± 1.92 p=0.004 WOMAC score dor Média do score final $\pm$ DP: Tramadol: 3.92 ± 2.12 vs. Placebo: 4.89 ± 2.34; p=0.012 WOMAC score rigidez Média do score final $\pm$ DP: Tramadol: 4.70 ± 2.28 vs. Placebo: 5.55 ± 2.43; p=0.028 WOMAC score função física Média do score final $\pm$ DP: Tramadol: 4.19 ± 2.06 X Placebo: 4.92 ± 2.29; p=0.033 Avaliação geral

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						Média do escore final $\pm$ 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:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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	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,	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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
(1 estudo, 2 publicações)	AINE ou opioide nos últimos 75 a 90 dias N=1020 1011 receberam ≥1 dose dos tratamentos	n= 205				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 Tramadol ER 400 mg: 1,38 Tramadol ER (tds as doses): 1,41 - Redução álgica $\geq 30\%$, 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 $\pm$ EP: Tramadol ER 100 mg: $107,2 \pm 8,6$, $p \leq 0,01$ vs. Placebo Tramadol ER 200 mg: $111,5 \pm 8,7$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $103,9 \pm 8,7$, $p \leq 0,05$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $107,8 \pm 8,7$, $p \leq 0,01$ vs. Placebo Placebo: $74,2 \pm 8,5$ Arthritis pain intensity - Index joint (0 a 100):

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						Variação média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: Tramadol ER 100 mg: $27,8 \pm 2,1$, $p \leq 0,01$ vs. Placebo Tramadol ER 200 mg: $29,9 \pm 2,1$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 300 mg: $30,21 \pm 2,1$, $p \leq 0,01$ vs. placebo Tramadol ER 400 mg: $28,0 \pm 2,1$, $p \leq 0,01$ 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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: $234,3 \pm 28,1$

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						Avaliação geral da atividade da doença (0 a 100) Varição média dos Mínimos quadrados $\pm$ EP: 10 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: $16,2 \pm 1,9$ 11 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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: 12 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 13 Componente mental Tramadol ER 100 mg: $1,1 \pm 0,6$ Tramadol ER 200 mg: $0,6 \pm 0,6$

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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: 14 < 0% melhora da dor: $-0,6 \pm 22,3$; n=114 (11,3%) 15 0–29% melhora da dor: $8,7 \pm 21,7$, p < 0,05 (vs. <i>baseline</i>); n=353 (35,0%) 16 30–69% melhora da dor: $25,0 \pm 25,2$, p<0,05 (vs. <i>baseline</i>); n=258 (25,6%) 17 $\geq 70\%$ melhora da dor: $37,5 \pm 27,2$, p < 0,05 (vs. <i>baseline</i>); n=284 (28,1%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 % 18 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 19 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 20 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						21 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 22 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 23 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 24 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 25 Insônia: 7/201 (3,4%) placebo X 16/202 (7,9%) 100m g X 13/201 (6,5%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						200 mg X 17/201 (8,5%) 300 mg X 23/202 (11,4%); p=0.042 26 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 27 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 28 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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]

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						Tramadol ER 400 mg: 99/205 [EA: n=60, falta eficácia: n=23, opção paciente: n=8, outros: n=8]
Malonne e Coffiner, 2004 ¹²¹ 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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	analgésicos ou AINE ≥1 mês n=230					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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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	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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	mg/dia) por mínimo 2 semanas N=306					p = 0.029 Pontuação Likert de dor (média ± DP): Tramadol/APAP 2.0 ± 1.18 Placebo 1.6 ± 1.21; p=0.002 WOMAC score 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 score rigidez: Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 4.4 ± 2.05 (escore médio inicial: 6.0 ± 1.65)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 - <i>Likert scale</i> (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:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• <i>Role-physical</i> - Escore final (média ± 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 ± 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 ± 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 escore 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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 ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de joelho/quadril, confirmada radiologicamente, com dor moderada ou intensa (acima de 40 mm de 0-100). N= 1001	Placebo, n= 202 três comprimidos placebo e uma cápsula placebo uma vez ao dia Tramadol ER 100, n= 202 um comprimido tramadol ER 100 mg, dois comprimidos	12 semanas	Os participantes faziam uso de medicamento analgésico, porém foram submetidos a um período de <i>washout</i> de dois a sete dias antes da intervenção do estudo	Algumas preocupações	Intensidade da dor: <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)*

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		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				<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:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		quatro 200 mg (como acima) nos dias cinco a nove e 300 mg (três comprimidos tramadol ER e uma cápsula placebo) depois disso				<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) Avaliação global:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<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) Qualidade do sono: <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)* Segurança <i>Incidência geral de EAs: %</i>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<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. 2000 ¹²⁵ 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	Quatro semanas	Os participantes faziam uso de medicamento analgésico, porém foram submetidos ao período de washout de dois a sete dias antes da intervenção do estudo. Os	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		dois comprimidos a cada 12 horas.		pacientes podiam continuar com uso de paracetamol 650 mg em até três vezes ao dia.		<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:

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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. 2002¹²⁶ 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	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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		entre quatro a oito comprimidos ao dia.		terapia com AINEs ou inibidores seletivos da COX-2 na dose usada antes da entrada no estudo.		<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 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 n=462	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 dor ¹ , média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 2,3 (1,17) COD/APAP: 2,3 (1,18) <u>Dia 22</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						• 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: ciclooxygenase-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	Adultos com dor	Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg	91 dias	Baixa dose de inibidor	Alto risco de viés	Escala visual Analógica (EVA): Comparado com placebo, o escore

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
ECR	moderada derivada de fibromialgia N=315	N=158 Placebo N=157		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		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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						tramadol/paracetamol: 54 de 156 (35%) placebo: 29 de 157 (18%) <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i> – <i>stiffness</i>: Na visita final tramadol/paracetamol: 6,2 (2,7) placebo: 7,0 (2,3); p=0.008 <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire - physical impairment</i>: Na visita final tramadol/paracetamol: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0.02 <i>Sleep questionnaire - sleep index 9</i>: Na visita final tramadol/paracetamol: 55 (17) placebo: 55 (18); p=0,74

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire - work missed:</i> Na visita final Tramadol/ paracetamol: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0,02 <i>SF-36 health survey - general health:</i> 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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).

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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 ($p=0,022$)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	diária nas extremidades inferiores N=131					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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
						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.

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,	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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		caso não houvesse melhora da dor.		neuropáticas, como antidepressivos ou anticonvulsivantes, se o tratamento já tivesse sido iniciado.		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 Alucinações: Codeína/paracetamol: 6,78; Tramadol: 7,14

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

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	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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
		C2: atitude neutra expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito analgésico esperado do medicamento				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)

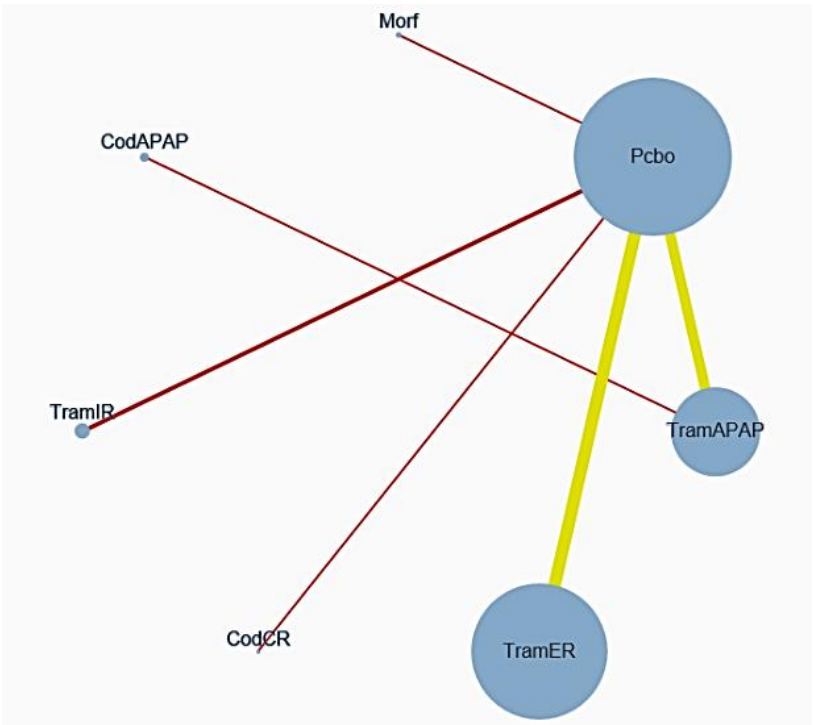


Figura BW - Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala. Legenda: Codeína/APAP: codeína/paracetamol; CodCR: codeína de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

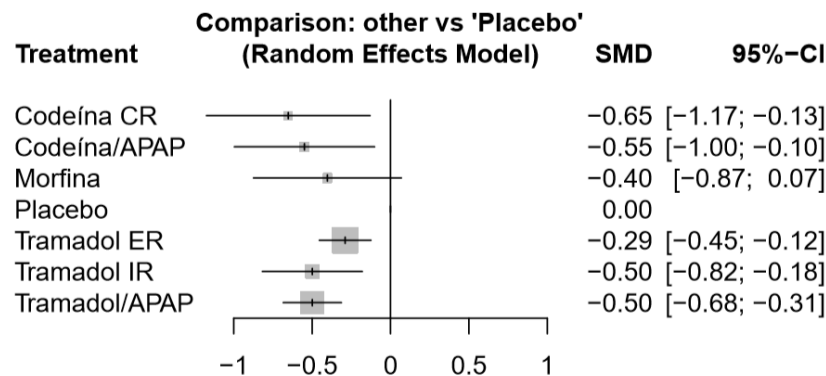


Figura BX - Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado por qualquer escala. Legenda: CR: liberação controlada; APAP: paracetamol; IR: liberação imediata; ER: liberação prolongada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo 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.

Meta-análise em rede	Codeína CR	.	.	.	.	-0.65 [-1.17; -0.13]	Meta-análise pairwise
	-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	
	-0.65 [-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])

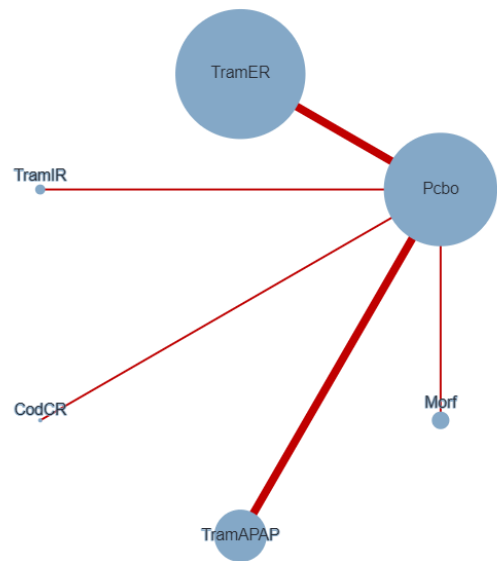


Figura BY - Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA). Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

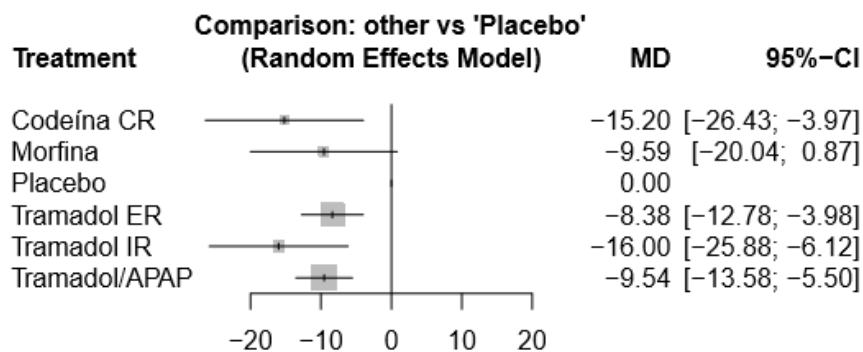


Figura BZ - Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA). Legenda: APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; MD: diferença de médias; 95%-CI: intervalo de confiança de 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])

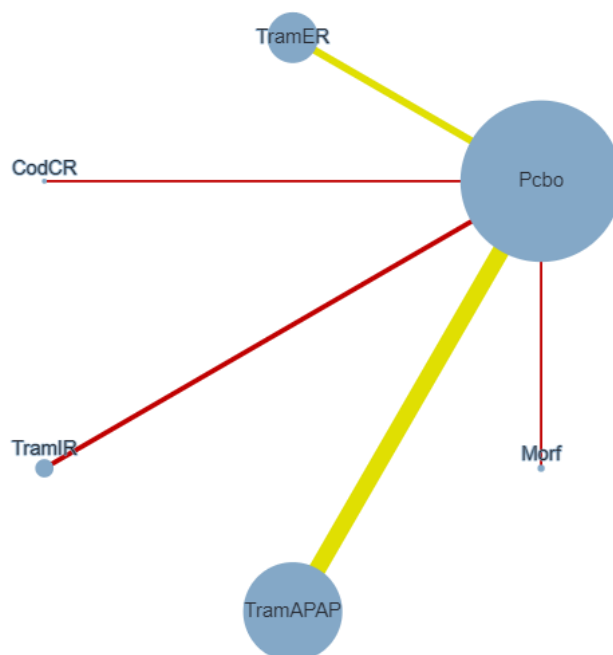


Figura CA - Rede de comparações para o desfecho de incapacidade física. Legenda CodCR: codeína CR de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

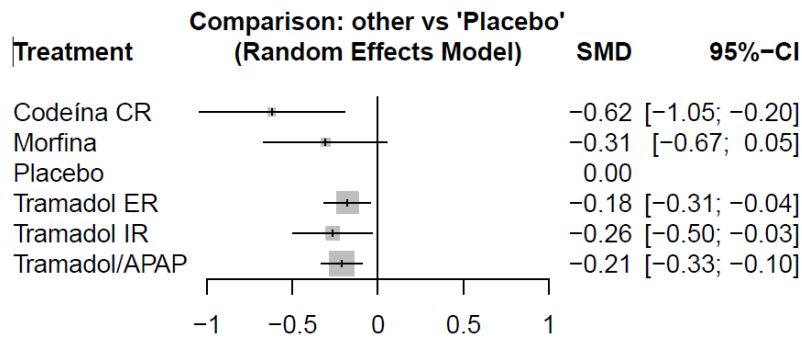


Figura CB - Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala. *Legenda:* APAP: paracetamol; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; CR: liberação controlada; SMD: diferença de médias padronizada; 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

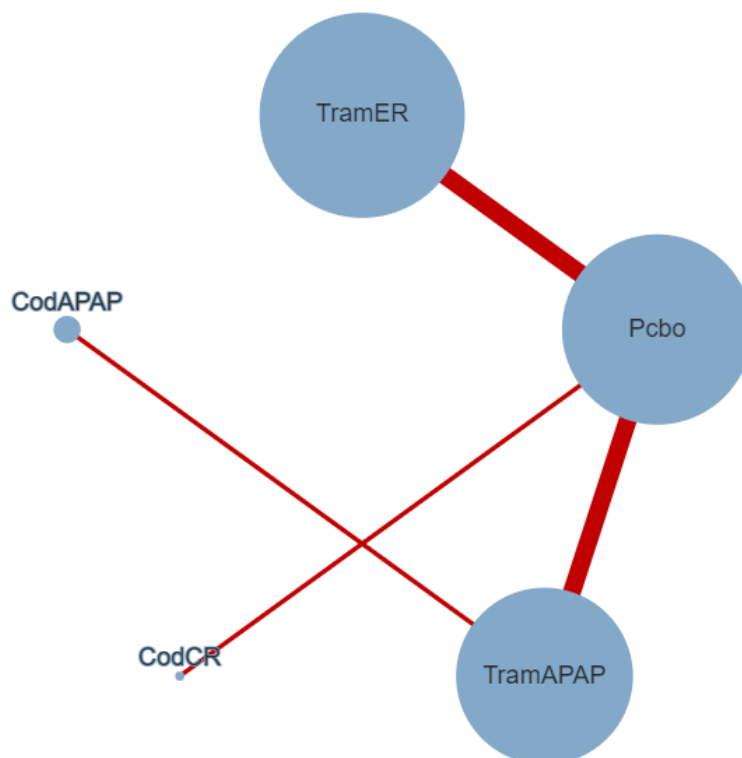


Figura CC - Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais. Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; CodAPAP: codeína/paracetamol; Pcbo: placebo; TramAPAP: tramadol/paracetamol; TramER: tramadol de liberação prolongada.

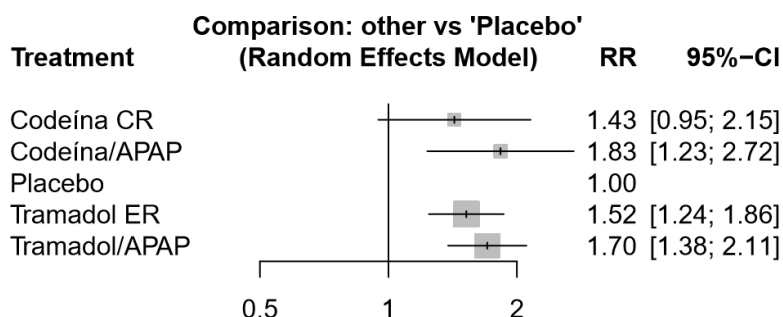


Figura CD - Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais. Legenda: APAP: paracetamol; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de

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 CE a CH**.

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 CE - 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 CF - 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 CG - 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 CH - 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 integra 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.**

Compara ção	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneida de	Incoerên cia	Confiança
Mixed evidence								
CodAPAP vs TramAPAP	1	Preocupa ção importante	Suspeito	Nenhuma preocup ação	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
CodCR vs Pcbo	1	Preocupa ção importante	Não detecta do	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Modera da
Morf vs Pcbo	1	Preocupa ção importante	Não detecta do	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Modera da
Pcbo vs TramAPAP	5	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Pcbo vs TramER	6	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Pcbo vs TramIR	2	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Indirect evidence								
CodAPAP vs CodCR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
CodAPAP vs Morf	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa

Compara ção	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneida de	Incoerên cia	Confiança
CodAPAP vs Pcbo	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
CodAPAP vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
CodAPAP vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
CodCR vs Morf	-	Preocupa ção importante	Não detecta do	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
CodCR vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocup ação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocup ação	Muito baixa
CodCR vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Morf vs TramAPAP	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Morf vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Morf vs	-	Preocupa	Suspeito	Alguma	Preocupa	Nenhuma	Nenhuma	Muito

Compara ção	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneida de	Incoerên cia	Confiança
TramIR		ção importante		preocupa ção	ção importante	preocupação	preocupa ção	baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Alguma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
TramAPAP vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
TramER vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Alguma preocupa ção	Alguma preocupação	Nenhuma preocupa ção	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.

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

Compara ção	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogen eidade	Incoerência	Confiança
Mixed evidence								
CodCR vs Pcbo	1	Preocupa ção importante	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Moderada
Morf vs Pcbo	1	Preocupa ção importante	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Moderada
Pcbo vs TramAPAP	4	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocup ação	Baixa
Pcbo vs TramER	4	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Pcbo vs TramIR	1	Preocupa ção importante	Suspeito	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Indirect evidence								
CodCR vs Morf	-	Preocupa ção importante	Não detectado	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Moderada
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocup ação	Baixa

Compara ção	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogen eidade	Incoerência	Confiança
CodCR vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
Morf vs TramAPAP	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Morf vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupa ção	Muito baixa
Morf vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Nenhuma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
TramAPAP vs TramER	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Preocupa ção importante	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocup ação	Muito baixa
TramAPAP vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa
TramER vs TramIR	-	Preocupa ção importante	Suspeito	Alguma preocupa ção	Alguma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Nenhuma preocupa ção	Baixa

Siglas: CodCR: Codeína de liberação controlada; Pobo: 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
Mixed evidence								
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		Muito baixa
Indirect evidence								
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

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
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
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	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
Indirect evidence								
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

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
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.

Eventos adversos

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

1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	<i>EAs comuns (%)</i> 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	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	--	------------------------	---------

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							Alucinações: Codeína/ APAP: 6,8; Tramadol: 7,1		

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 'osteoarthritis deformans' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'locomotor pain' OR 'pain, musculoskeletal' OR 'nociceptive pain'/exp OR 'somatic pain'/exp OR 'nociceptive 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-	4.541

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
	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 theocodin 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 'algotale' 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	

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
	duromorph 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-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 Osteoarthrosis 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	4.332

Base de dados	Estratégias de busca	Resultado
	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 CI**.

Figura CI - 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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) Dispneia 10 vs.5

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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	Adesivo transdérmico melhorado de	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).

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	requerendo tratamento com opioides de longo termo (mais de 30 dias) N=220	fentanil (FIT patch) n=117 versus tratamento com opioides oral ou transdérmico n=103		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.	Tapentadol de liberação prolongada (100 a 250 mg bid)	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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	Pacientes precisavam ter escore de intensidade de dor acima de 5 em uma escala numérica de 11 pontos em seu regime anterior analgésico (n=505)	n=338 Morfina de liberação controlada (40 a 100 mg bid) n=158		Ao final de 2 semanas de titulação: tapentadol 4.1 (1.8) vs. Morfina 3.7 (1.8) 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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: oxicodona 3,1 (0,1) versus morfina 3,3 (0,2), p=0,0001. Visita final: oxicodona 4,0 (0,1) versus morfina 3,9 (0,1), p=0,0061.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				Ao final do estudo, 74% dos participantes no grupo oxicodona 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: oxicodona 40/ 48 (83%) versus morfina 39/52 (75%) 25) Constipação: oxicodona 10/48 (21%) versus morfina 10/52 (19%) 26) Sonolência: oxicodona 7/48 (15%) versus morfina 10/52 (19%) 27) Náusea: oxicodona 6/48 (13%) versus morfina 8/52 (15%) 28) Vômito: oxicodona 6/48 (13%) versus morfina 5/52 (10%) 29) Tontura: oxicodona 4/48 (8%) versus morfina 7/52 (13%)
Pan, 2019¹⁴²	Pacientes com dor oncológica moderada a grave	Cloridrato de oxicodona de	Alto risco de viés	Controle da dor: 90 pacientes (94,7%) no grupo oxicodona 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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	N=192	liberação sustentada n=96 Morfina de liberação imediata n=96		de ciclos de titulação até o controle adequado da dor foi significativamente diferente entre os 2 grupos ($p=0.034$). 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%), $p=0,754$

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				• Náusea: oxycodona 19 de 95 (20,0%) versus morfina 23 de 90 (25,6%), p=0,367 • Vômito: oxycodona 20 de 95 (21,1%) versus morfina 12 de 90 (13,3%), p=0,165 • Tontura: oxycodona 15 de 95 (15,8%) versus morfina 10 de 90 (11,1%), p=0,352 • Sonolência: oxycodona 2 de 95 (2,1%) versus morfina 4 de 90 (4,4%), p=0,434 Reações adversas graves: oxycodona 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 Placebo 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). 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).

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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 forte no mês anterior N=200	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). 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).

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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, 2017¹⁴⁵	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, 2003¹⁴⁶	Pacientes com dor oncológica moderada Idade: 18 anos ou mais	Fentanila (25 µg/h) transdérmica	Algumas preocupações	Avaliação Total do tratamento (<i>Wisconsin pain inventory</i>) dia 28 vs linha de base: Fentanila: 4.3 ± 3.5 / Morfina: 3.3 ± 3.9

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	N= 131	N=67 Morfina (30 mg) de liberação sustentada N=64		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).

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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 significativo; 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.

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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Fentanila: 176 (52) • Morfina: 220 (65) Náusea • Fentanila: 183 (54) • Morfina: 169 (50) Vômito • Fentanil: 97 (29) • Morfina: 89 (26) Sonolência • Fentanil: 92 (27) • Morfina: 102 (30) Tontura • Fentanil: 85 (25) • Morfina: 81 (24) Diarreia • Fentanil: 61 (18) • Morfina: 47 (14)
Buynak et	Indivíduos com dor	Intervenção:	Alto risco de	<u>Avaliação após 12 semanas</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
al., 2010 ¹⁵⁰	lombar crônica Média de idade: 50,0 (14,21) N = 981	Oxicodona (liberação controlada)- 20-50 mg Comparador: Tapentadol (liberação estendida)- 100- 250 mg Placebo	viés	<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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• 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) • 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	<u>Avaliação após 1 mês</u> <u>Intensidade da dor</u> Escala visual de dor (0-100 mm) - média (DP) • Morfina: 26.7 (± 19.3) • Placebo: 16.3 (± 22.4) <u>Incapacidade</u> Questionário Roland Morris (0-24 pontos)- média (DP) • Morfina: 2.02 (± 3.06)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				- Placebo: 0.51 ($\pm$ 4.14) <u>Eventos adversos n° (%)</u> 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.,	Indivíduos com dor	Intervenção:	Algumas	<u>Avaliação após 11 semanas</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
2009¹⁵²	lombar crônica e osteoartrite Idade: 55,9 (11,96) N = 878 Tapentadol: 679 Oxicodona: 170	Tapentadol de liberação imediata (50 ou 100 mg) Comparador: Oxicodona de liberação imediata (10 or 15 mg)	preocupações	<u>Intensidade da dor</u> 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				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 • Oxicodona: 55.0 (10.0) • Placebo: 55.6 (9.7) <u>Incapacidade</u> Questionário Roland Morris- média (DP)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Oxycodona: 8.4 (5.0) • Placebo: 8.4 (5.4) <u>Eventos adversos n (%)</u> Náusea • Oxycodona: 21 (10,9) • Placebo: 9 (4,6) Constipação • Oxycodona: 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 Oxycodona (ER) de liberação estendida: 122	Intervenção: Oxycodona (ER) de liberação estendida 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 • Oxycodona: 18.6 Domínio mental • Sulfato de morfina: 23.0 • Oxycodona: 16.4

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
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> 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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• Placebo: 3 (1) Tontura • Buprenorfina transdérmica: 10 (4) • Placebo: 3 (1) Sonolência • Buprenorfina transdérmica: 4 (2) • Placebo: 6 (2)
Ueberall et al., 2016 ¹⁵⁶	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; $P=0.033$) Comparador: Morfina (103,8±39,3 mg, mediana 100, 95% IC 99,9–107,7; $P=0.003$)	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)- nº (%) *40 pontos=menos afetado • Oxicodona: 166 (55,3%) • Morfina: 146 (48,7%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				<u>Eventos adversos gerais n°. (%)</u> Náusea • Oxicodona: 9 (3) • 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)	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 12 semanas:</u> ≥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%

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
		Oxicodona/naloxona: 124,1 (mediana: 120; intervalo: 40–160)		• 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) • Oxicodona: 44% • Morfina: 37%
Webster et	Indivíduos com dor	Intervenção:	Alto risco de	<u>Avaliação após 12 semanas</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
al., 2006¹⁵⁸	lombar crônica Idade: 47,9 N = 719 Oxicodona: 206 Placebo: 101	Oxicodona (20 mg) Comparador: Placebo	viés	<u>Intensidade da dor</u> Escala Numérica de dor (0-10)- média (DP) - Oxicodona: 4,0 (2,53) Placebo: 5,2 (3,05) <u>Eventos adversos (0 nenhum, 1 leve, 2 moderado, 3 grave):</u> 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	<u>Avaliação após 12 meses</u> Escala Numérica de dor (0-10)- média (SE) Tapentadol: 4,4 (0,09) Oxicodona: 4,5 (0,17) <u>Eventos adversos n°. (%)</u> Tapentadol: 191 (85,7)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				Oxicodona: 769 (90,6)
Osteoartrite				
Afilalo et al., 2010 ¹⁷³	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	<u>Avaliação após 12 semanas</u> <u>Intensidade da dor</u> 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) <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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
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)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
Langford et al., 2006¹⁶²	Indivíduos com osteoartrite Idade: 66 (0,7) N = 399 Fentanil transdérmico: 202 Placebo: 197	Intervenção: Fentanil transdérmico (<i>patches</i> substituídos a cada 72h) Comparador: Placebo	Alto risco de viés	<u>Avaliação após 6 semanas</u> <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	Indivíduos com	Intervenção:	Alto risco de	<u>Avaliação após 11 semanas</u>

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
et al., 2005 ¹⁶³	osteoartrite Idade: 30 a 70 anos N = 107 Placebo: 51 Oxicodona: 56	Oxicodona Comparador: Placebo	viés	<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 • Placebo: 7 (13.7) • Oxicodona: 23 (41.1) Constipação • Placebo: 5 (9.8) • Oxicodona: 27 (48.2)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				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°. (%)

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral Rob 2.0	Principais resultados
				• 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 • 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, 2003 ¹⁶⁵	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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	receber medicamento de estudo N=159			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, 2010 ¹⁶⁶	Adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 com neuropatia periférica diabética por pelo menos 6 meses e HbA1c ≤ 11% por pelo menos 3 meses; 3 meses de histórico de uso de medicamento analgésico e não satisfação com o tratamento atual	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 (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 • Tontura: tapentadol 15 de 196/ placebo 3 de 193 • Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: tapentadol 24 de 196/ placebo 21 de 193

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	N=395			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	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	insatisfação com o tratamento atual N=320			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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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)	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	não opioide convencional estável) N=186			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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				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 opioide de liberação sustentada	KADIAN (sulfato de morfina de liberação prolongada revestido com polímero [P-ERMS]) N=53	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

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	N=112	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 • Náusea: Morfina: 7 de 50/ Oxicodona: 8 de 58

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				• 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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
				Mudança desde o <i>baseline</i> até a semana 24: Morfina: +2.6/ Oxycodona: +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	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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	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			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	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.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
	tratamento com opioides fortes como buprenorfina N=137			Reações adversas gerais: Buprenorfina TDS: 54,4%/ Placebo: 42,6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. • Náusea: 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.

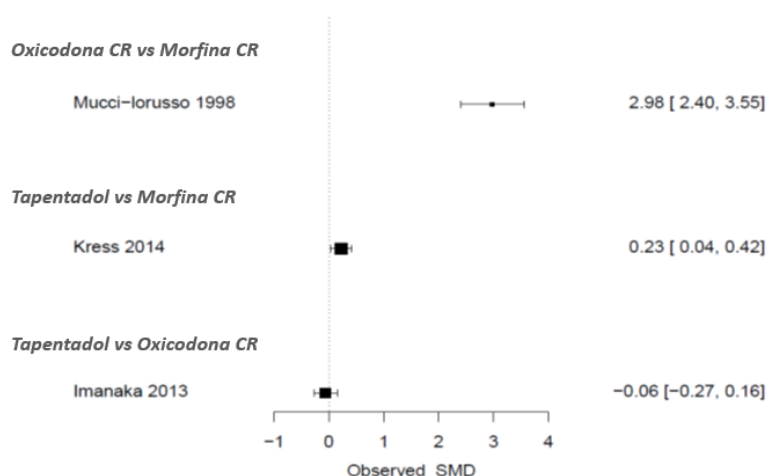
Legenda: BTDS: buprenorfina de sistema transdérmico; EA: evento adverso; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PCS: *Physical component summary* (escore sumário do componente físico do SF-36); TDS: transdérmico.

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 CJ a CN**.

Figura CJ - Gráfico de resultado dos estudos para dor oncológica.

Figura CK - Rede de evidências para o desfecho dor oncológica.

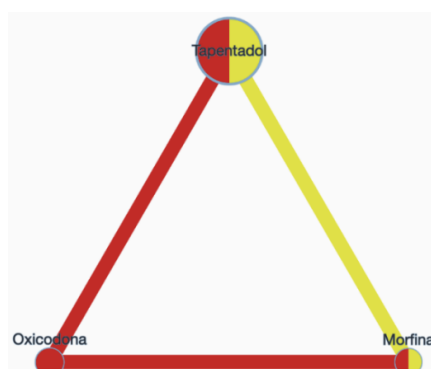


Figura CL - Gráfico de floresta para desfecho dor oncológica. Legenda: SMD= *standardized mean difference*; CI=*confidence interval*; CR=*controlled release*; PR=*prolonged release*; TDS=*transdermal system*.

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]	Oxicodona

Figura CM - *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor oncológica.

Figura CN - 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

Assessment of inconsistency for all studies

Comparison	No.Studies	NMA	Direct	Indirect	Difference	Diff_95CI_lower	Diff_95CI_upper	pValue
Oxicodona: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
Oxicodona:Tapentadol	1	0.95	0.06	2.75	-2.69	-7.98	2.59	0.32

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 CO a CS**.

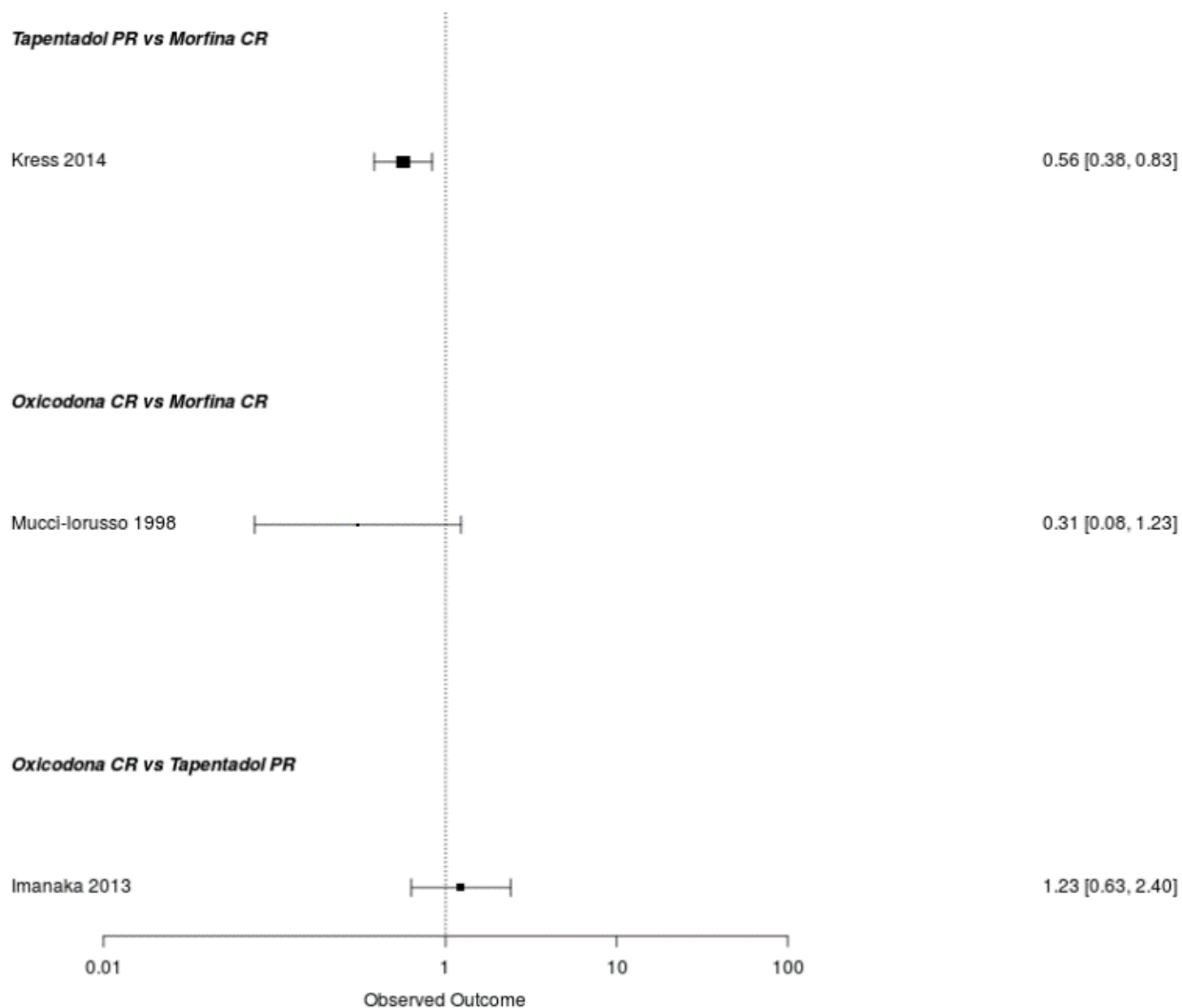


Figura CO - Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos. Legenda:
CR= liberação controlada (controlled release); PR=liberação prolongada (prolongued release).

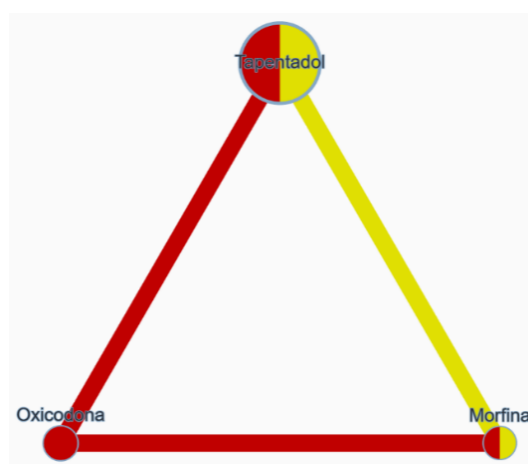


Figura CP - Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

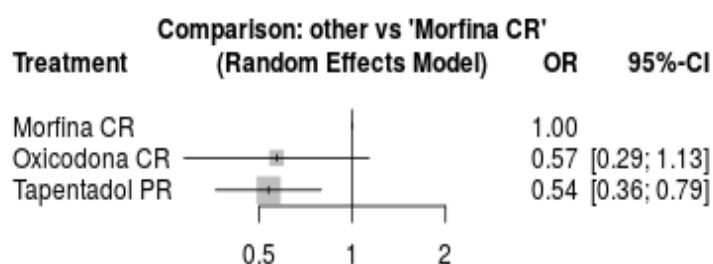


Figura CQ - Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos. Legenda:

OR=razão de chances (*odds ratio*); CI: interval 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 CR - *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 CS - 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 CT a CW**.

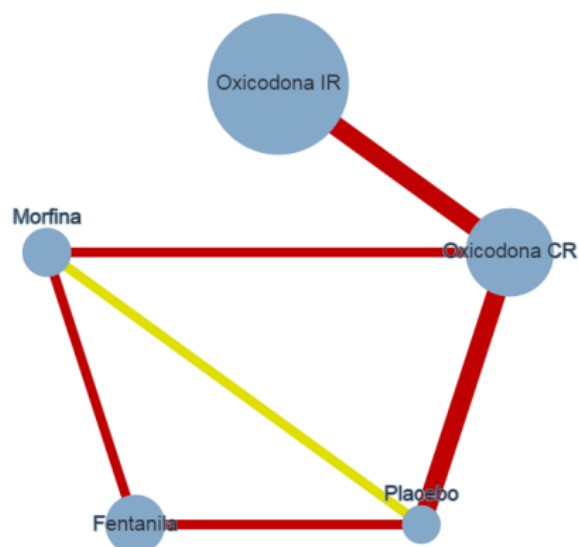


Figura CT - Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala. Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

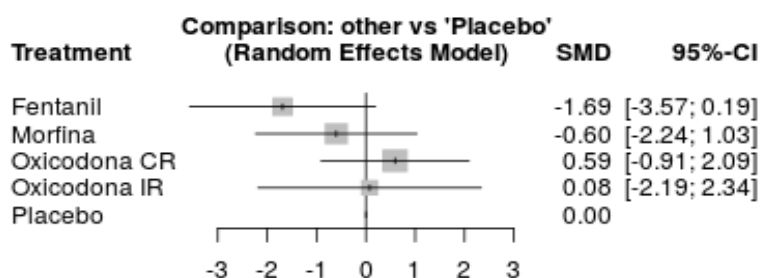


Figura CU - Gráfico de floresta para desfecho dor musculoesquelética. Legenda: SMD = diferença média padronizada; IC = intervalo de confiança; CR = liberação controlada. Desvio

padrão entre estudos (τ): 1,22. Número de estudos: 8. Número de tratamentos: 5. Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

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

Quadro CV - Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para o desfecho dor musculoesquelética. Legenda: IR=liberação controlada; CR=liberação imediata.

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

Quadro CW - Análise de inconsistência para o desfecho dor musculoesquelética. 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 CY a DB**.

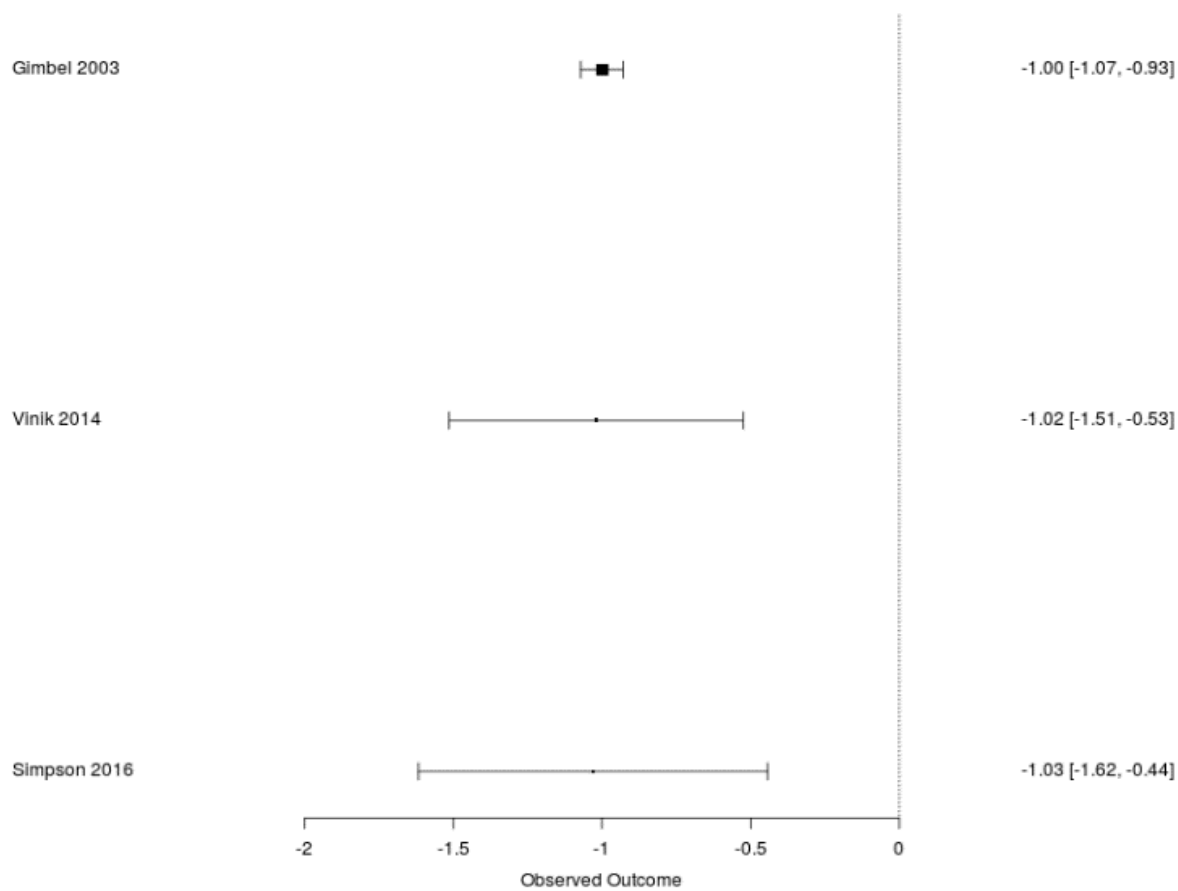


Figura CY - Gráfico de resultado dos estudos para dor neuropática.

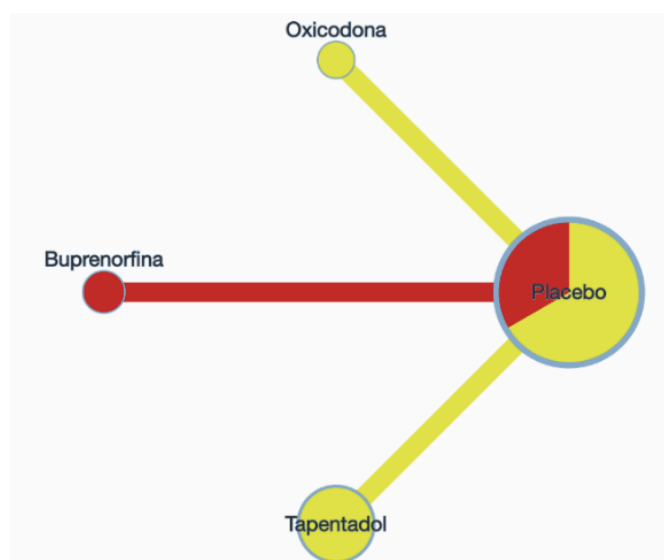


Figura CZ - Rede de evidências para o desfecho dor neuropática.

Figura DA - 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 DB - *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 DC a DF**.

Figura DC - Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos.

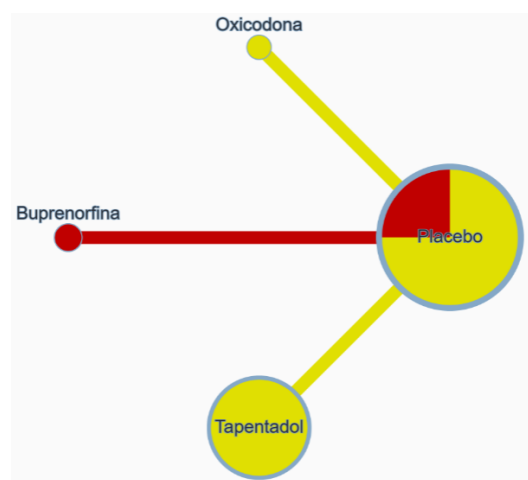


Figura DD - Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

Figura DE - 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 DF - *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 DG a DJ**.

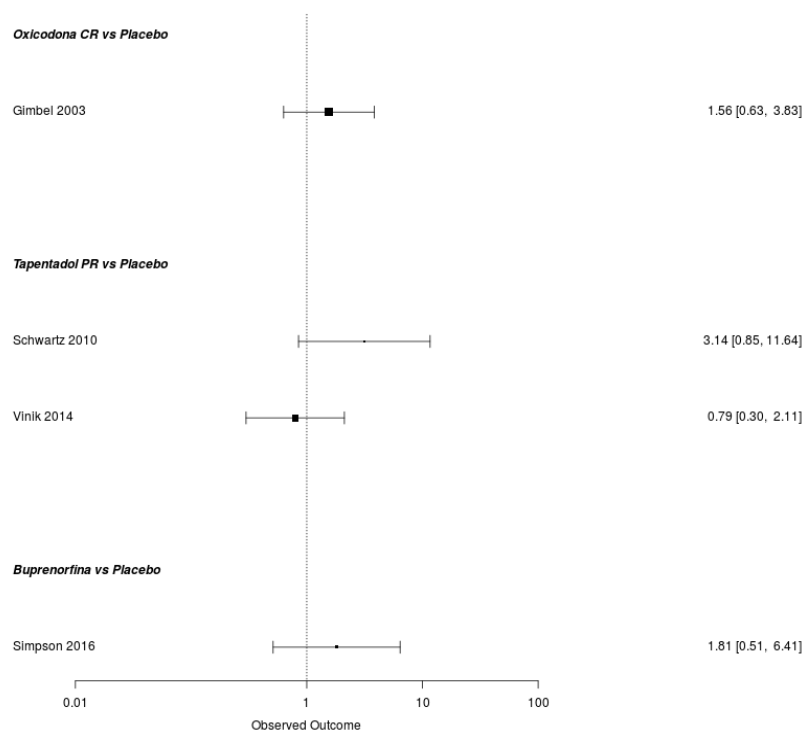


Figura DG - Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos graves.

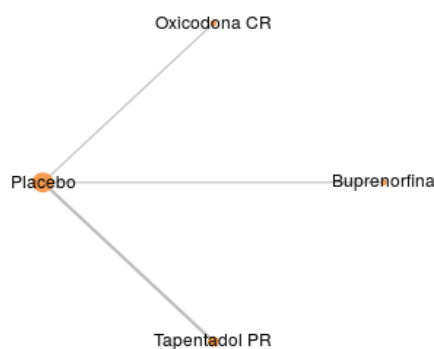


Figura DH - Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos graves. Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

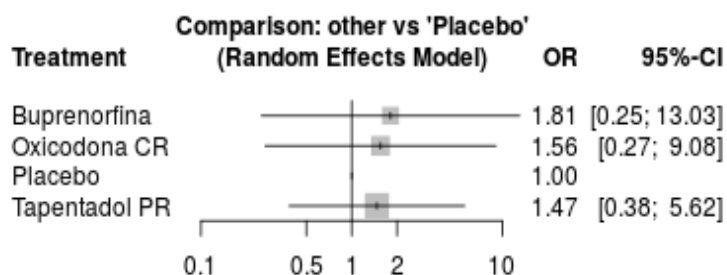


Figura DI - Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos graves. Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada; OR=razão de chances (odds ratio), CI=intervalo de confiança.

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]	Oxicodona CR	.
0.55 [0.08; 3.97]	0.81 [0.07; 8.83]	0.86 [0.06; 12.12]	Buprenorfina

Figura DJ - *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 DK a DN.

Dor crônica oncológica

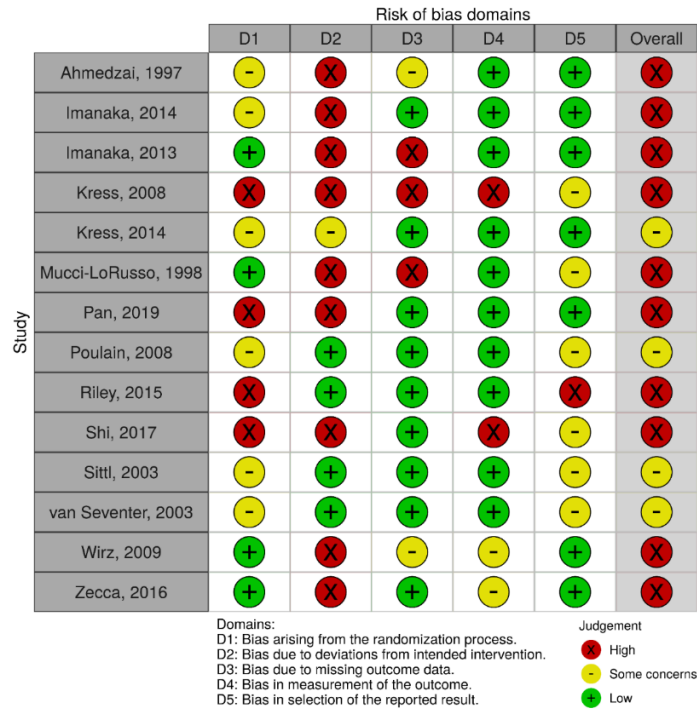


Figura DK - Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica oncológica.

Dor musculoesquelética

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Allan 2005	+	-	+	×	+	×
	Buynak 2010	×	+	+	+	-	×
	Hale 2009	-	+	+	+	-	-
	Katz 2015	-	-	+	+	×	×
	Rauck 2007	×	-	+	×	+	×
	Serrie 2017	-	+	+	+	+	-
	Steiner 2011	-	+	+	+	-	-
	Ueberall 2016	×	×	+	×	+	×
	Ueberall 2015	-	×	×	+	-	×
	Webster 2006	-	+	×	+	+	×
	Wild 2010	×	-	×	×	-	×
	Afilalo 2010	+	+	+	+	-	-
	Hartrick 2009	-	-	×	×	-	×
	Langford 2006	-	×	+	×	-	×
	Markenson 2005	×	×	+	×	-	×
	Chu 2012	-	+	+	+	-	-
		Domains:					Judgement
		D1: Bias arising from the randomization process.					High
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.					Some concerns
		D3: Bias due to missing outcome data.					Low
		D4: Bias in measurement of the outcome.					
		D5: Bias in selection of the reported result.					

Figura DL - 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	-	-	+	+	×	×
	Simpson, 2016	×	-	+	×	+	×
	Vinik, 2014	-	+	+	+	+	-
		Domains:					Judgement
		D1: Bias arising from the randomization process.					High
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.					Some concerns
		D3: Bias due to missing outcome data.					Low
		D4: Bias in measurement of the outcome.					
		D5: Bias in selection of the reported result.					

Figura DM - 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 DN -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 DO a DR** 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 Oxycodona	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 DO - 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 DP - Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, para dor musculoesquelética (evidência mista, acima; evidência indireta, abaixo).

Dor neuropática

Quadro BK - 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
--	---	-----------------------	----------	-----------------------	------------------------	-----------------------	------------------------	-------

Figura DR - Avaliação de confiança na estimativa de acordo com CiNeMa, da incidência de eventos adversos para dor neuropática.

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 ▾

Dor crônica não específica

Quadro BL - 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

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	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 BM - Oxicodona 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 Nº 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011. Diário Oficial da União. 2011
2. BRASIL. PORTARIA SAS/MS Nº 1.083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012. Diário Oficial da União. 2012.
3. BRASIL. PORTARIA Nº 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 Nº 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/Relatrio_Aine_tpico_dor_crnica_643_2021_FINAL.pdf>
13. BRASIL. PORTARIA SCTIE/MS Nº 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. McCleane 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 Fi Bromyalgia. 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, Rojonen 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 Amytriptyline. *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 postherpetic 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, Legallicier 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, Droney 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.