

# Dor Crônica

Portaria SAS/MS nº 1083, de 02 de outubro de 2012.

Retificada em 27 de novembro de 2015

Revoga a Portaria nº 859/SAS/MS, de 04 de novembro de 2002.



## 1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane e em livros-texto de Medicina.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 26/06/2012), utilizando-se os termos "Pain" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos, com filtro "Meta-Analysis", foram obtidos 694 artigos.

Na base de dados Cochrane (acesso em 26/06/2011), utilizando-se os termos "chronic" AND "pain" AND "therapy", foram obtidas 61 revisões sistemáticas.

A base de dados UpToDate, disponível no site [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), versão 20.6, também foi consultada.

Todos os artigos relevantes (preferentemente meta-análises e ensaios clínicos com avaliação de desfechos clinicamente relevantes) foram selecionados para a elaboração deste Protocolo. As cefaleias foram excluídas das buscas por serem dores com fisiopatologia e tratamento específicos.

## 2. INTRODUÇÃO

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial (1,2). A dor pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 30 dias), sendo classificada segundo seu mecanismo fisiopatológico em três tipos: a) dor de predomínio nociceptivo, b) dor de predomínio neuropático e c) dor mista. A dor de predomínio nociceptivo, ou simplesmente dor nociceptiva, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (3) e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo mais bem compreendida como resultado da ativação anormal da via da dor ou nociceptiva (1,2). Contrariamente à dor nociceptiva, a dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais (paracetamol, dipirona, AINES, opioides fracos) (2).

O tipo de dor mais frequente na prática clínica é o misto. Um exemplo de dor mista é a radiculopatia ou a dor devida ao câncer ("oncológica"), casos em que não há somente compressão de nervos e raízes (gerando dor neuropática), mas também de ossos, facetas, articulações e ligamentos (estruturas musculoesqueléticas), gerando dor nociceptiva (2).

Para os três tipos de dor crônica duas estratégias de tratamento são propostas: "Degraus da Dor Nociceptiva e Mista" e "Dor Neuropática". Adicionalmente será abordado o tratamento de outras duas causas de dor de alta prevalência e impacto no sistema de saúde: dor miofascial e dor fibromiálgica, ambas de fisiopatologia ainda pouco conhecida.

Inexistem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência de dor crônica. Dados norte-americanos mostram que 31% da população têm dor crônica, acarretando incapacidade total ou parcial em 75% dos casos (4).



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

- R 52.1 Dor crônica intratável
- R 52.2 Outra dor crônica

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Escala de Dor

#### - Intensidade

Apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA) ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável.

#### - Tipo

A escala de dor Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS (ver o Apêndice) é um instrumento capaz de distinguir com boa confiabilidade uma dor de predomínio nociceptivo, neuropático ou misto (5), já existindo validação para o português do Brasil (6). A escala vai de 0 a 24 pontos e consta de duas seções: uma que explora os aspectos qualitativos e outra os aspectos sensitivos da dor.

### 4.2. Diagnóstico das dores nociceptiva, neuropática e mista

A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável (osteoartrose, artrite reumatoide, fratura e rigidez muscular na dor lombar inespecífica, etc.). Na escala de dor LANSS, esse tipo de dor corresponde a escores inferiores a 8 pontos.

A dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. Para esse tipo de dor são fundamentais a presença de descritores verbais característicos (queimação, agulhadas, dormências), uma distribuição anatômica plausível e uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia (7). Na escala de dor LANSS, os escores são superiores a 16 pontos.

A dor mista é a dor com escore entre 8 e 16 pontos na escala de dor LANSS, indicando lesão simultânea de nervos e tecidos adjacentes, como ocorre na gênese da dor oncológica, dor ciática e síndrome do túnel do carpo.

### 4.3. Diagnóstico de outros tipos de dor: Dor miofascial e fibromiálgica

Em razão da grande prevalência e da dificuldade de classificação dos tipos de dor nociceptiva ou neuropática, as dores miofascial e fibromiálgica serão apresentadas separadamente.

A síndrome da dor miofascial é uma condição caracterizada pela presença de ponto-gatilho, com uma prevalência de cerca de 30% em pacientes ambulatoriais (8). Acredita-se ser causada pela atividade dos pontos-gatilho distribuídos ao longo de músculos vulneráveis. O diagnóstico da síndrome miofascial é estabelecido com base em pelo menos um dos seguintes critérios: a) sensibilidade aumentada sobre um ponto de espessamento muscular, b) resposta muscular local à manipulação do ponto-gatilho, c) dor referida, d) reprodução da dor usual, e) restrição de amplitude de movimento, f) fraqueza sem atrofia ou g) sintomas autonômicos associados (9).

A fibromiálgia (10) é uma condição que se estima ocorrer em 8% na população geral e é marcada por dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, tais como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios





depressivos. O diagnóstico deve ser considerado quando houver 11 dos 18 locais esperados de pontos musculares dolorosos (região suboccipital, cervical lateral, ponto médio da borda superior do trapézio, região supraescapular, junção condrocostal da segunda costela, epicôndilo lateral, região glútea laterossuperior, região do trocânter maior e região medial acima do joelho) e outras condições clínicas forem excluídas, tais como doenças reumáticas e distúrbios primários do sono. Síndrome da fadiga crônica, síndrome do cólon irritável ou bexiga irritável, cistite intersticial e disfunção da articulação temporomandibular são transtornos que comumente acompanham pacientes fibromiálgicos. Em função da maior ocorrência em mulheres, acredita-se haver mecanismos hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença (10).

## **5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com dor de intensidade superior a 4 na escala EVA (dor relevante) e com duração superior a 30 dias (dor crônica). Também devem ser apresentados os escores da escala de dor LANSS para definição do tipo. Para uso de opióides, os pacientes deverão ser refratários aos demais fármacos, conforme escalonamento definido neste Protocolo.

## **6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos nele preconizados.

## **7. TRATAMENTO**

### **7.1. Tratamento Adjuvante**

#### **- Antidepressivos**

Os pacientes com dor crônica frequentemente sofrem de depressão esta condição deve ser prontamente tratada (11,12, 13).

#### **- Relaxantes Musculares**

Os fármacos relaxantes musculares podem ser utilizados apenas por curto período em casos de dor crônica agudizada (14). O uso crônico é, portanto, desaconselhado. Diazepam, por exemplo, foi igualmente eficaz à acupuntura no tratamento da dor aguda de pacientes com osteoartrose (15). Em relevante meta-análise, foram reunidos 30 ensaios clínicos randomizados, dos quais 23 apresentavam excelente qualidade, incluindo relaxantes musculares benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos no tratamento da lombalgia aguda (14). Ao final, os autores concluíram que todos os tipos de relaxantes musculares foram superiores ao placebo no alívio agudo da lombalgia, apresentando um risco relativo de 0,80 (IC 95%; 0,71-0,89) para ocorrência de dor entre 2-4 e 0,49 (IC 95%; 0,25-0,95) para eficácia global. No entanto, os efeitos adversos foram frequentes, especialmente sonolência e tontura (RR= 2,04; IC 95%; 1,23-3,37), inviabilizando seu uso por longo prazo. Conseqüentemente, relaxantes musculares são desaconselhados nos casos de dor crônica.

### **7.2. Tratamento não Medicamentoso**

A maioria dos pacientes com dor nociceptiva e fibromialgia beneficia-se da prática regular de exercícios físicos, conforme ensaios clínicos bem conduzidos (16-18). Uma meta-análise concluiu que terapia cognitiva



comportamental, massagem, reabilitação e calor local são alternativas eficazes no tratamento de dores musculares ou nociceptivas (19). Com relação à dor neuropática, há evidência sugerindo benefício da atividade física em pacientes pré-diabéticos (20).

Nos casos de dor miofascial, apesar de haver ensaios clínicos preconizando o uso de AINES e relaxantes musculares (21, 22), a prática de acupuntura e agulhamento a seco sobre os pontos-gatilho é eficaz (23, 24), além da atividade física regular já comentada anteriormente. Outras condições que, conforme meta-análises, se beneficiam com a prática de acupuntura são osteoartrite (25) e dor muscular crônica (26). Nesta última condição, portanto, os analgésicos comuns e os AINES estão indicados somente em casos de dor crônica agudizada, não como tratamento de manutenção.

Assim, atividade física regular, terapia cognitiva comportamental, terapia com calor local ou fisioterapia podem ser utilizadas em pacientes com todos os tipos de dor (nociceptiva, neuropática ou mista) conforme a capacidade física do doente e sob supervisão de profissional habilitado.

### 7.3. Tratamento Medicamentoso

O tratamento das dores nociceptiva e mista deve respeitar a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) (27) de escalonamento (Degraus da Escada Analgésica, a seguir), que inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opióides (fracos e fortes). Dentro de uma mesma classe inexistem superioridade de um fármaco sobre o outro (19). Em algumas situações de dor oncológica, caso haja lesão concomitante de estruturas do sistema nervoso (por exemplo, o plexo braquial) e escores elevados na escala de dor LANSS (dor mista ou neuropática), medicamentos para dor neuropática podem ser utilizados.

Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (OMS, 2009) (27)

DEGRAU	FÁRMACOS
1	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*
2	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opióides fracos
3	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opióides fortes

\*Fármacos destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).

**OBSERVAÇÃO:** O tratamento será considerado ineficaz, ou seja, haverá passagem para o degrau seguinte, caso os analgésicos não atenuem os sintomas de forma esperada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada.

A base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (28), sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. A primeira escolha, portanto, para os casos de dor neuropática, são os medicamentos antidepressivos tricíclicos, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepilépticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência (28):

1. Antidepressivos tricíclicos
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina



Inexiste tratamento medicamentoso significativamente eficaz para fibromialgia, apenas atividade física regular (16). Contudo, alguns pacientes se beneficiam do uso de tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão (28). A pregabalina foi apontada como alternativa medicamentosa para esses pacientes (29). No entanto, o estudo mais importante que avaliou o papel deste medicamento nessa doença (287 pacientes no grupo placebo e 279 no grupo pregabalina) teve apenas 6 meses de seguimento, com 17% de abandono por ocorrência de efeitos colaterais, tais como sonolência e problemas cognitivos decorrentes do uso do medicamento (30). Outro estudo observou elevada ocorrência de disfunção cognitiva relacionada às doses usualmente prescritas para pacientes com fibromialgia (31), não permitindo recomendar seu uso. Uma vez que o medicamento não foi comparado com práticas não medicamentosas sabidamente eficazes, este Protocolo não recomenda tratamento medicamentoso específico para pacientes com fibromialgia. As recomendações de tratamento não medicamentoso da fibromialgia aplicam-se a pacientes com síndrome miofascial (Ver seção 7.2).

### **- Analgésicos**

A dipirona é um analgésico eficaz no tratamento de dores miofasciais e viscerais agudas, tais como dor pós-operatória, cólica renal e dor de cabeça, conforme meta-análises (32-36). Cabe salientar que em nenhum dos estudos incluídos nessas meta-análises houve relato de agranulocitose, motivo de proibição do uso da dipirona em alguns países. Dois estudos avaliaram o papel deste medicamento no controle da dor oncológica. No primeiro deles, os autores (35) compararam o uso de dipirona em doses distintas (1 e 2 g) de 8/8 h versus morfina (10 mg) de 4/4 h em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Cento e vinte e um pacientes foram alocados para 7 dias de tratamento. Ao final do estudo, não houve diferença de eficácia entre os três grupos, embora tenha havido melhor tolerabilidade no grupo de dipirona 1 g 3x/dia. Mais recentemente, um estudo brasileiro (36), por meio de delineamento cruzado, comparou dois grupos de pacientes com dor oncológica: morfina (10mg) de 4/4 h mais dipirona (500mg) de 6/6 h versus morfina (10mg) de 4/4 h mais placebo. Após 48 horas, os autores concluíram haver benefício do uso de dipirona como adjuvante à morfina.

O paracetamol pode ser utilizado para a analgesia da maior parte das síndromes dolorosas. Várias meta-análises têm sido produzidas nos últimos anos, ressaltando o papel deste fármaco no alívio da dor devida a osteoartrite (37). Ele é eficaz nas dores pós-operatórias (38), especialmente quando associado a AINES (39). No entanto, não há evidência significativa de seu papel no alívio da dor lombar inespecífica (40) ou da dor neuropática (41).

### **- Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)**

Todos os AINES são igualmente eficazes no alívio da dor lombar crônica (42), sendo em geral superiores ao paracetamol no tratamento da dor devida a osteoartrose (43). Conforme meta-análise envolvendo 42 ensaios clínicos e 3.084 pacientes (44), a dor oncológica também é eficazmente tratada com AINES.

Nas dores nociceptivas crônicas em geral, o ibuprofeno é tão ou mais eficaz do que paracetamol (45). Evidências científicas de excelente qualidade afirmam grande eficácia do fármaco (200-400 mg/dia) no controle da dor pós-operatória (46).

Uma meta-análise envolvendo 1.545 pacientes concluiu não haver diferença de eficácia analgésica entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e três diferentes AINES nos pacientes com dor oncológica (47). Neste mesmo documento, foi observada a equivalência entre AAS e opioides fracos em alguns dos estudos selecionados.



## - Antidepressivos

Uma meta-análise elaborada por Urquhart e colaboradores (48) em 2008 reuniu 10 ensaios clínicos e concluiu não haver vantagens do uso de antidepressivos sobre placebo no tratamento da dor lombar inespecífica. Em relação à dor neuropática, foram reunidos 61 ensaios clínicos (3.293 pacientes) envolvendo 20 antidepressivos diferentes (49). Os autores calcularam um NNT (número necessário para tratar) de 3,6 (IC 95%; 3-4,5) para antidepressivos tricíclicos no alívio moderado da dor neuropática. Apesar de não haver clara eficácia de antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina sobre a dor neuropática, ensaios clínicos bem conduzidos demonstraram que esses fármacos são úteis no tratamento da dor com “características neuropáticas”, não sendo esta classificada tipicamente como dor neuropática (49-51). A duloxetina, um inibidor da recaptção da serotonina, apesar de eficaz (52), é similar a pregabalina (53) e não foi comparada com outros antidepressivos dessa mesma classe, como a fluoxetina. Por tal razão, a duloxetina não é recomendada neste Protocolo.

Para avaliar o papel da amitriptilina no tratamento da dor por esforço repetitivo de braço (dor nociceptiva), foram alocados 118 pacientes para receber amitriptilina (25 mg) ou placebo (54). Ao cabo de um mês não houve diferença nos valores de dor na EVA nos dois grupos. Na dor neuropática, o papel de amitriptilina é mais claro, havendo ensaios clínicos randomizados comparando este fármaco com a gabapentina (55) e pregabalina (56). Em ambos os estudos, a amitriptilina foi superior a placebo e comparável aos demais medicamentos no alívio da dor.

Trinta e três pacientes com neuralgia pós-herpética foram randomizados para receber amitriptilina ou nortriptilina (57). Ao final do estudo, não houve diferenças significativas entre os dois grupos com respeito a valores de dor na EVA, preferência do fármaco ou incapacidade laboral. Contudo, os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com amitriptilina, mas não o suficiente para abandono do tratamento. A nortriptilina também foi avaliada contra placebo na dor neuropática central, condição em que foi significativamente superior no alívio dos sintomas (58). Setenta e oito pacientes com dor lombar foram selecionados para receber nortriptilina ou placebo por oito semanas (59). Apesar de não haver diferenças significativas nos escores de qualidade de vida e depressão, a intensidade da dor foi menor no grupo da nortriptilina (redução de 22% versus 9%). No entanto, 21 pacientes do grupo da nortriptilina abandonaram o tratamento em função dos efeitos adversos anticolinérgicos, tais como boca seca e retenção urinária. Por fim, outro trabalho (60) comparou a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (nortriptilina ou desipramina) versus opioides (morfina ou metadona) nos pacientes com neuralgia pós-herpética em ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado. Após oito semanas de tratamento envolvendo 55 pacientes, ambas as classes de medicamentos foram superiores a placebo e similares entre si na redução da valoração dada à dor na EVA. Da mesma forma, os efeitos sobre a cognição foram semelhantes, ocorrendo de forma leve. Consequentemente, nortriptilina e amitriptilina podem ser utilizadas intercambiavelmente.

Um estudo sueco comparou o uso de clomipramina versus maprotilina no controle da dor idiopática em 70 pacientes por seis semanas em delineamento duplo-cego (61). Ao final do estudo, houve melhora significativa dos escores dor, tristeza, sono, ideias suicidas, inibição emocional e irritabilidade favorecendo o grupo da clomipramina, assim como a melhora global (63% versus 36%). Porém, 8 pacientes abandonaram o tratamento no grupo da clomipramina por efeitos anticolinérgicos (boca seca e sudorese). A clomipramina também foi eficaz no tratamento da dor ciática (dor do tipo mista) ao ser comparada com placebo em 68 pacientes, embora tendo ocorrido abandono de 25% dos pacientes atribuído a efeitos adversos do medicamento (62). Em função do perfil de efeitos adversos, recomenda-se o uso preferencial de nortriptilina e amitriptilina em casos de dor neuropática.





A fluoxetina (20 mg/dia) foi testada versus amitriptilina (50-75 mg/dia) em 40 pacientes com dor lombar crônica sem depressão por meio de delineamento duplo-cego (50). Após seis semanas, 82% dos pacientes obtiveram alívio de bom a moderado da dor no grupo da amitriptilina em comparação com 77% do grupo da fluoxetina ( $p > 0,5$ ). Um ensaio clínico duplo-cego (51) comparou o papel de desipramina, amitriptilina e fluoxetina no tratamento da dor neuropática relacionada à infecção por herpes-zóster. Quarenta e sete pacientes foram randomizados para receber um dos três tratamentos, nas seguintes doses máximas: 150 mg/dia de desipramina, 150 mg/dia de amitriptilina e 60 mg/dia de fluoxetina. Após 6 semanas, 81% dos pacientes completaram o estudo. Não houve diferença significativa entre a ação analgésica dos três medicamentos, havendo uma redução de pelo menos 50% da intensidade da dor em aproximadamente 40% dos pacientes. Por fim, um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado comparou o efeito da desipramina, amitriptilina e fluoxetina no alívio da dor neuropática diabética (13). Cinquenta e sete pacientes foram randomizados para receber um desses fármacos ou placebo. As doses diárias médias foram de 111 mg para a desipramina, de 105 mg para a amitriptilina e de 40 mg para a fluoxetina. Houve alívio em 74% do grupo da amitriptilina, em 61% do grupo da desipramina, em 48% do grupo da fluoxetina e em 41% do grupo placebo. A amitriptilina e desipramina foram superiores a placebo. A fluoxetina foi significativamente benéfica apenas no subgrupo de pacientes com sintomas depressivos associados. Assim sendo, fluoxetina não é recomendada neste Protocolo.

#### - Antiepilépticos

Uma meta-análise abrangente foi realizada para avaliar o papel dos fármacos anticonvulsivantes no controle da dor neuropática aguda e crônica (63). Vinte e três trabalhos foram elegíveis, totalizando 1.074 pacientes. O único estudo contra placebo na dor aguda não encontrou nenhum efeito para o ácido valproico. Três estudos de carbamazepina controlados contra placebo na neuropatia trigeminal apresentaram um NNT combinado de 2,5 (IC 95%; 2-3,4) para alívio da dor em 50%. Um estudo controlado contra placebo de gabapentina na dor pós-herpética apresentou um NNT de 3,2 (IC 95%; 2,4-5,0). Na neuropatia diabética, os NNTs foram os seguintes: 2,3 para carbamazepina (IC 1,6-3,8), 3,8 para gabapentina (IC 2,4-8,7) e 2,1 para fenitoína (IC 1,5-3,6). Não houve diferença significativa entre carbamazepina e gabapentina no controle da dor neuropática crônica. Para efeitos adversos relevantes, o NNH (número necessário para evitar o dano) não foi significativo para nenhum dos fármacos quando comparados com placebo, indicando bom perfil de efeitos adversos (sonolência principalmente) de todos os medicamentos avaliados.

Quarenta e três pacientes diabéticos foram avaliados em um estudo randomizado e duplo-cego para receber ácido valproico contra placebo para controle da dor neuropática (64). Ao final de três meses, houve melhora significativa dos escores de dor na EVA no grupo tratado com ácido valproico. O medicamento foi bem tolerado, não havendo aumentos significativos dos níveis das enzimas hepáticas.

O uso de fenitoína tanto por via oral (63) quanto por via intravenosa (65) é eficaz no controle da dor neuropática. Tais achados são corroborados por meta-análise envolvendo diversos anticonvulsivantes em que foi calculado um NNT de 2,6 para alívio da dor em 50% (66).

Doze ensaios clínicos (404 pacientes) foram incluídos em uma meta-análise (63) que concluiu haver eficácia da carbamazepina para dor trigeminal (modelo de dor neuropática) com um NNT de 2,5 (IC 95%; 2,0-3,4). No entanto o NNH foi de 3,7 (IC 95%; 2,4-7,8) para efeitos adversos menores, tais como sonolência e discreto aumento dos níveis das enzimas hepáticas.





A gabapentina é comprovadamente eficaz no tratamento da dor neuropática, conforme vários ensaios clínicos randomizados controlados bem conduzidos (67-71). Uma meta-análise comparando gabapentina, pregabalina e duloxetina confirmou a eficácia na dor neuropática do primeiro medicamento, embora não tenha havido diferenças entre eles em termos de efeitos adversos (72). Em outro estudo (63) também não foram encontradas diferenças significativas entre gabapentina e carbamazepina. Um trabalho de 1999 (55) comparou a gabapentina com a amitriptilina em 25 pacientes com dor neuropática em ensaio duplo-cego e cruzado. Ao final de seis semanas, não foi verificada diferença estatisticamente significativa de eficácia no controle desse tipo de dor entre os grupos, que utilizaram doses médias de 1.565 mg/dia de gabapentina e de 59 mg/dia de amitriptilina. Com relação à ocorrência de efeitos adversos, da mesma forma não houve diferença significativa entre os grupos, com exceção de um maior percentual de pacientes com ganho de peso no grupo da amitriptilina. Mais recentemente, em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, foi observado maior efeito analgésico da gabapentina quando associada a nortriptilina e morfina em comparação com gabapentina isolada (71). De maneira geral, os efeitos adversos da gabapentina são frequentes (66%), mas toleráveis (73). Dessa forma, em função de sua eficácia consolidada no controle da dor neuropática, a gabapentina deve ser utilizada sempre que houver intolerância ou refratariedade da dor ao uso de antidepressivos tricíclicos e demais anticonvulsivantes preconizados neste Protocolo.

A pregabalina é eficaz nos pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, dor neuropática central e fibromialgia (19 estudos e 7.003 participantes), conforme recente meta-análise (73), na dose mínima de 300 mg. Na dose diária de 600 mg, sonolência ocorreu em 15%-25% dos pacientes e tontura em até 46%. Em função disso, 28% dos usuários abandonaram o estudo. Inexistem trabalhos que indiquem superioridade de pregabalina sobre outros medicamentos no tratamento da dor neuropática. Entretanto, em razão do perfil de efeitos adversos e experiência acumulada com outros antiepilépticos, não se recomenda o uso da pregabalina neste Protocolo.

Apesar da redução significativa dos escores de dor na EVA quando comparado com placebo no tratamento da dor radicular em 42 pacientes, o topiramato apresentou efeitos adversos relevantes (especialmente fraqueza excessiva e lentificação motora), com consequente elevada taxa de abandono, dificultando o cegamento e as conclusões do estudo. Sendo assim, o uso de topiramato não é recomendado na prática clínica diária para o controle da dor (74).

### **- Opióides**

Opióides são fármacos analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes com dor oncológica, mista ou neuropática, sendo superiores a antidepressivos tricíclicos e a AINES (75). O uso de opióides, independentemente da potência, por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência (76), não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população (75,76). Nas dores nociceptivas, o uso de opióides deve ser reservado apenas para os casos de agudização, por curto período (77), e que sejam refratários aos demais medicamentos previstos nos Degraus do Tratamento da Dor da OMS (2011) (78). Porém, o uso crônico de opioide em pacientes com osteoartrose e dor no joelho não é recomendado, conforme recente meta-análise abordando a questão (79). De todos os opióides disponíveis, a melhor evidência de eficácia na dor é a da morfina, tanto nas dores oncológicas (80) quanto nas neuropáticas (81).







### **Opióides fracos: codeína, tramadol.**

Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparou três opioides distintos no tratamento da dor oncológica e nociceptiva, tendo como principais desfechos o alívio da dor, aferido pela EVA, e efeitos adversos (81). Nesse estudo, foram alocados 177 pacientes (59 no grupo da codeína, 62 no grupo da hidrocodona e 56 no grupo do tramadol), não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em termos de eficácia. No entanto, o grupo do tramadol apresentou maior incidência de efeitos adversos em comparação com os demais opioides (vômitos, tontura, perda de apetite e fraqueza). Com o objetivo de avaliar a eficácia de paracetamol versus paracetamol mais codeína, foi efetuada uma meta-análise com 24 ensaios clínicos, englobando vários tipos de dores nociceptivas. As doses diárias de paracetamol variaram de 400 a 1.000 mg, enquanto a média da dose de codeína foi de 60 mg. A maioria dos estudos foi de boa qualidade, envolvendo grande variedade de dores nociceptivas. De forma esperada, a combinação de paracetamol mais codeína apresentou maior eficácia, apesar de maior taxa de efeitos adversos em comparação com o grupo do paracetamol isolado (82).

O tramadol é um opioide de eficácia comparável à de codeína para combater a dor crônica nociceptiva, conforme demonstrado em ensaio clínico randomizado (83). Para o tratamento da dor neuropática, recente meta-análise envolvendo seis estudos (269 pacientes) concluiu haver eficácia significativa quando o fármaco foi comparado a placebo (84) na dose diária que variou de 100-400 mg. O NNT calculado nesse estudo para o alívio da dor em 50% foi 3,8 (IC 95%; 2,8-6,3). Na dor oncológica de predomínio neuropático, um ensaio clínico confirmou a eficácia do fármaco ao compará-lo com placebo na dose de 1 mg/kg de 6/6 horas em 36 pacientes (85). Inexistem estudos comparativos de tramadol com outros fármacos sabidamente eficazes, tais como amitriptilina, carbamazepina e morfina, não podendo ser feita qualquer afirmação sobre inferioridade ou superioridade de tramadol em relação aos demais fármacos utilizados no controle da dor. Além disso, seu uso vem sendo associado a risco aumentado de suicídio (86), tendo inclusive recebido alerta da Food and Drug Administration sobre a questão. A associação de tramadol e paracetamol também não foi estudada em comparação com fármacos sabidamente eficazes. Assim, na falta de evidência de superioridade sobre os opioides tradicionais, não se preconiza o uso de tramadol neste Protocolo.

### **Opióides fortes: morfina, oxicodona, metadona, fentanila, hidromorfona.**

A morfina é um opioide de eficácia reconhecida no tratamento das dores oncológicas (80), neuropáticas (70) e nociceptivas agudas ou crônicas agudizadas (75). A segurança e a experiência do uso de morfina ao longo de décadas fazem com que esse fármaco seja o mais representativo da classe dos opioides.

Apesar de eficaz na dor neuropática (87), a oxicodona não foi comparada com opioides tradicionais, sabidamente eficazes como tratamento adjuvante desse tipo de dor. Na dor oncológica, por sua vez, a oxicodona não apresenta vantagens em termos de eficácia e segurança quando comparada com morfina oral, segundo recente meta-análise (88). Assim sendo, seu uso não é recomendado neste Protocolo.

Um trabalho reuniu oito ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o uso de metadona na dor oncológica, comparada tanto com placebo quanto com morfina, totalizando 326 pacientes (89). Os autores concluíram que a metadona apresenta eficácia e efeitos adversos comparáveis aos da morfina. Esse mesmo artigo ressaltou a ausência de evidência que favoreça o uso de metadona nos casos de dor neuropática associada a neoplasia. Outros ensaios clínicos corroboraram a equivalência de eficácia entre morfina e metadona, seja pela via oral (90) seja pela via intravenosa (91). No entanto, um ensaio clínico bem conduzido, comparando metadona





com morfina por 4 semanas, em pacientes com dor oncológica, verificou superioridade da morfina em termos de segurança (92). Outro grupo de autores (93) avaliou o papel da metadona no alívio da dor neuropática. Para tal, foram selecionados 18 pacientes com dor neuropática de várias etiologias separados em grupos teste e placebo. Foram oferecidas doses de 10 mg duas vezes ao dia por apenas um dia de tratamento (dor crônica com agudização), com alívio significativo. Apesar dos estudos serem controversos, a metadona possui amplo uso, dados de segurança comprovados na prática clínica e pode ser considerada uma alternativa em casos de não resposta à morfina.

Vários estudos compararam a eficácia analgésica da fentanila (oral e transdérmica) versus morfina oral em diversas condições clínicas (94-98). Nenhum deles, entretanto, evidenciou superioridade da fentanila sobre morfina em termos de eficácia. Portanto, seu uso, tanto na forma oral quanto na transdérmica, não está preconizado neste Protocolo.

Não foram encontrados na literatura científica disponível ensaios clínicos randomizados e controlados comparando hidromorfona com metadona, esta última considerada a primeira alternativa em casos de refratariedade da dor a morfina. Sendo assim, devido à ausência de superioridade da hidromorfona sobre a morfina e da inexistência de estudos comparativos com metadona, não se recomenda a hidromorfona neste Protocolo (98-101).

#### 7.4. Fármacos

- Ácido acetilsalicílico: comprimido de 500 mg.
- Dipirona: comprimido de 500 mg; solução oral de 500mg/ml.
- Paracetamol: comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/ml.
- Ibuprofeno: comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/ml.
- Amitriptilina: comprimidos de 25 e 75 mg.
- Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.
- Clomipramina: comprimidos de 10 e 25 mg.
- Fenitoína: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/ml.
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.
- Ácido valpróico: cápsulas/comprimidos de 250mg; comprimidos de 500mg; solução oral ou xarope de 50mg/ml.
- Codeína: solução oral de 3mg/ml frasco com 120ml; ampola de 30mg/ml com 2ml; comprimidos de 30 e 60mg.
- Morfina: ampolas de 10mg/ml com 1ml; solução oral de 10mg/ml frasco com 60ml; comprimidos de 10 e 30mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100mg .
- Metadona: comprimidos de 5 e 10mg; ampola de 10mg/ml com 1ml.

#### 7.5. Esquemas de Administração

- **Dipirona**
  - Adultos: 500 mg a cada 6 horas até 1.000 mg a cada 8 horas.
  - Crianças e adolescentes: 10-25 mg/kg a cada 6 horas.





- **Paracetamol**

- Adolescentes (com mais de 12 anos) e adultos: 500-1.000 mg a cada 6 horas (dose máxima de 4.000 mg/dia).
- Crianças (com menos de 12 anos): 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.600 mg/dia).

- **Ibuprofeno**

- Adultos: 200-400 mg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.400 mg/dia).
- Crianças e adolescentes: 5-10 mg/kg/dia (dose máxima de 40 mg/kg/dia).

- **Codeína**

- Idosos: dose inicial de 15 mg de 4/4 horas (dose máxima de 360 mg/dia).
- Adultos: 30-60 mg de 4/4 horas (dose máxima de 360 mg/dia).
- Crianças e adolescentes: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 4-6 horas (dose máxima de 60 mg/dia).

- **Morfina**

Inexiste “dose limite” diária para o uso de morfina (a dose máxima é limitada pela ocorrência de efeitos adversos de difícil controle). As doses recomendadas são as seguintes:

**Morfina de ação curta - comprimidos, solução oral e gotas:**

- Crianças e adolescentes: 0,1-0,4 mg/kg/dose a cada 4 horas.
- Idosos: dose inicial de 5 mg de 4/4 horas.
- Adultos: dose inicial de 10 mg de 4/4 horas.

**Morfina de ação curta – ampolas:**

- Adultos: a conversão de dose oral para parenteral deve considerar a proporção 1:3 (venosa-oral)
- Crianças e adolescentes: 0,1 mg/kg a cada 2-4 horas.

**Morfina de ação lenta - prolongada – cápsulas.**

- Deve-se estabelecer a dose analgésica com morfina de ação rápida e, após, introduzir a morfina de liberação prolongada. Dose inicial de 30-100 mg a cada 8-12 horas.

- **Metadona**

- Adultos: 2,5 mg-10 mg de 6/6 ou 12/12 horas (dose máxima diária de 40 mg).
- Crianças e adolescentes: a metadona pode ser utilizada na pré-adolescência (de 10-12 anos de idade), na posologia preconizada para adultos.

- **Amitriptilina**

- Adultos: 25-100 mg/dia.
- Crianças e adolescentes: 0,1-2 mg/kg/dia.

- **Nortriptilina**

- Idosos: 10-50 mg/dia.
- Adultos: 10-25 mg-150 mg/dia (dose máxima diária de 150 mg).
- Adolescentes (acima de 12 anos): 30-50 mg/dia (dose máxima diária de 50 mg).
- Crianças de 6-12 anos: 1-3 mg/kg/dia.

- **Clomipramina**

- Idosos: 10-75 mg/dia (dose máxima diária de 75 mg).
- Adultos: 25-250 mg/dia (dose máxima diária de 250 mg).
- Crianças com mais de 10 anos e adolescentes: 25 mg/dia (dose máxima de 200 mg/dia ou 3 mg/kg/dia); a segurança em crianças com menos de 10 anos não está bem estabelecida.





- **Fenitoína**
  - Adultos e adolescentes com mais 12 anos: 100-600 mg/dia (dose máxima diária de 600 mg).
  - Crianças com menos de 12 anos: 5-20 mg/kg/dia (dose máxima diária de 300 mg).
- **Carbamazepina**
  - Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 400-1.200 mg/dia (dose máxima diária de 2.000 mg).
  - Crianças de 6-12 anos: 5-20 mg/kg/dia (dose máxima diária de 35 mg/kg/dia).
- **Gabapentina**
  - Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 300-1.800 mg/dia.
  - Crianças de 3-12 anos: 10-50 mg/kg/dia.
- **Ácido valpróico**
  - Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 250-750 mg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia)
  - Crianças com menos de 12 anos: 10-60 mg/kg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia).

### 7.6. Tempo de Tratamento – Critério de Interrupção

O tempo de tratamento varia de acordo com a necessidade de cada paciente. A ausência de efeito analgésico nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos colaterais incontroláveis são critérios para interrupção do tratamento. Em alguns casos de doença benigna, há possibilidade de suspensão total ou temporária do opioide após analgesia satisfatória, ou mesmo a cura da doença de base.

O uso de opióides por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia, entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência<sup>76</sup>, não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população.

### 7.7. Benefícios Esperados

- Alívio da dor: será considerado tratamento bem-sucedido aquele que reduzir pelo menos 50% do escore de dor na EVA
- Melhora da qualidade de vida.

## 8. MONITORIZAÇÃO

Serão necessárias, anualmente, realização de hemograma e dosagem dos níveis das enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) em pacientes em uso de carbamazepina e ácido valproico. Caso haja alteração significativa nesses parâmetros, deve-se suspender o medicamento que está em uso.

A EVA e a LANSS devem ser aplicadas uma semana após o início do tratamento e antes da troca do medicamento.

## 9. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com dor crônica devem ser primariamente avaliados em serviços



especializados em dor crônica ou cuidados paliativos para seu adequado diagnóstico, planejamento terapêutico e acompanhamento.

A dispensação de opioide poderá ocorrer em farmácias das Secretarias Estaduais de Saúde ou, a critério do gestor estadual, em unidades dispensadoras. Para fins do presente Protocolo e da Resolução da ANVISA - RDC nº 202, de 18 de julho de 2002, são consideradas unidades dispensadoras os hospitais habilitados no Sistema Único de Saúde (SUS) como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - UNACON ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - CACON, ou como Centro de Referência em Tratamento da Dor Crônica, todos devidamente cadastrados como tal pela Secretaria de Atenção à Saúde em conformidade com as respectivas normas de credenciamento e habilitação do Ministério da Saúde, e ainda as Comissões de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde.

A dispensação de opioide se fará mediante Receita de Controle Especial em duas vias (ANEXO XVII da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998), ficando a "1ª via retida na Unidade Dispensadora, para fins de controle", e a "2ª via devolvida ao paciente com o respectivo carimbo que identifique a dispensação". 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 Resolução da ANVISA anteriormente citada, a Notificação de Receita "A" não será exigida para dispensação de medicamentos à base de codeína, morfina e metadona, ou de seus sais, a pacientes em tratamento ambulatorial e cadastrados no Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos do SUS.

#### **10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

#### **11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Schestatsky P, Nascimento OJ. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3A):741-9.
3. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;122(3):289-94.
4. Kreling MC, da Cruz DA, Pimenta CA. Prevalence of chronic pain in adult workers. *Rev Bras Enferm.* 2006;59(4):509-13
5. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57.
6. Schestatsky P, Félix-Torres V, 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;12(10):1544-50.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-5.



8. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell & Simons's myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Volume 1 Upper half of body. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
9. Gerwin RD. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2001;5(5):412-20.
10. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S14-21.
11. Yang TT, Hsiao FH, Wang KC, Ng SM, Ho RT, Chan CL, et al. The effect of psychotherapy added to pharmacotherapy on cortisol responses in outpatients with major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(6):401-6.
12. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(20):2099-110.
13. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326(19):1250-6.
14. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252.
15. Thomas M, Eriksson SV, Lundeberg T. A comparative study of diazepam and acupuncture in patients with osteoarthritis pain: a placebo controlled study. *Am J Chin Med.* 1991;19(2):95-100.
16. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Phys Ther.* 2008;88(7):857-71.
17. Costa LO, Maher CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, et al. Motor control exercise for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled trial. *Phys Ther.* 2009;89(12):1275-86.
18. Young IA, Michener LA, Cleland JA, Aguilera AJ, Snyder AR. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2009;89(7):632-42.
19. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;147(7):492-504.
20. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1294-9.
21. Frost A. Diclofenac versus lidocaine as injection therapy in myofascial pain. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):153-6.
22. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med.* 2003;41(6):818-26.
23. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, Tsukayama H, Lao L, Koes BW, et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001351.
24. Tough EA, White AR, Cummings TM, Richards SH, Campbell JL. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain.* 2009;13(1):3-10.
25. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001977.
26. Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ.* 2009;338:a3115.
27. WHO. WHO Model List of Essential Medicines. [acesso em: 26 junho 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/17/WEB\\_unedited\\_16th\\_LIST.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf).
28. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118(3):289-305.
29. Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010;74(9):755-61.
30. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076.
31. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief: a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008;136(3):419-31.



32. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD003227.
33. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003867.
34. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004842.
35. Rodríguez M, Barutell C, Rull M, Gálvez R, Pallarés J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyron versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer.* 1994;30A(5):584-7.
36. Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, del Giglio A. Adjunct dipyron in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer.* 2007;15(11):1319-23.
37. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(8):901-7.
38. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD004602.
39. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170-9.
40. Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2008;17(11):1423-30.
41. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(3):206-19.
42. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD000396.
43. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004257.
44. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD005180.
45. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489-506.
46. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD001548.
47. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2756-65.
48. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001703.
49. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005454.
50. Schreiber S, Vinokur S, Shavelzon V, Pick CG, Zahavi E, Shir Y. A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2001;38(2):88-94.
51. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain.* 2005;6(11):741-6.
52. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116(1-2):109-18.
53. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009;9:6.
54. Goldman RH, Stason WB, Park SK, Kim R, Mudgal S, Davis RB, et al. Low-dose amitriptyline for treatment of persistent arm pain due to repetitive use. *Pain.* 2010;149(1):117-23.
55. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1931-7.
56. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med.* 2009;26(10):1019-26.
57. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology.* 1998;51(4):1166-71.



58. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurol Scand.* 1990;82(1):34-8.
59. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, Zisook S, Patterson TL, Grant I, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain.* 1998;76(3):287-96.
60. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59(7):1015-21.
61. Eberhard G, von Knorring L, Nilsson HL, Sundequist U, Björling G, Linder H, et al. A double-blind randomized study of clomipramine versus maprotiline in patients with idiopathic pain syndromes. *Neuropsychobiology.* 1988;19(1):25-34.
62. Trèves R, Montaine de la Roque P, Dumond JJ, Bertin P, Arnaud M, Desproges-Gotteron R. Prospective study of the analgesic action of clomipramine versus placebo in refractory lumbosciatica. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991;58(7):549-52.
63. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore RA. WITHDRAWN. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD001133.
64. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM.* 2004;97(1):33-8.
65. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg.* 1999;89(4):985-8.
66. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ.* 1995;311(7012):1047-52.
67. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(21):1837-42.
68. Serpell MG; Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002;99(3):557-66.
69. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med.* 2002;25(2):100-5.
70. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1324-34.
71. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1252-61.
72. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2004;109(1-2):26-35.
73. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD007938.
74. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain.* 2005;6(12):829-36.
75. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174(11):1589-94.
76. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004959.
77. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians Guidelines. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S5-S62.
78. WHO. WHO's pain ladder. [acesso em: 26 junho 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
79. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003115.
80. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003868.



81. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, 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.
82. de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ.* 1996;313(7053):321-5.
83. Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther.* 2001;23(9):1429-45.
84. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD003726.
85. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):75-83.
86. Lusthof KJ, Zweipfenning PG. Suicide by tramadol overdose. *J Anal Toxicol.* 1998;22(3):260.
87. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2003;60(6):927-34.
88. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):837-43.
89. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003971.
90. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3656-61.
91. Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain.* 1989;38(2):151-7.
92. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):185-92.
93. Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med.* 2003;17(7):576-87.
94. Öztürk T, Karadibak K, Catal D, Cakan A, Tugsavul F, Cirak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. *Agri.* 2008;20(3):20-5.
95. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain.* 2008;12(8):1040-6.
96. 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.* 2005;30(22):2484-90.
97. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997;35(1):25-32.
98. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *Clin Evid (Online).* 2008;2008. pii: 2408.
99. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36(2):343-52.
100. Hanna M, Thipphawong J; 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care.* 2008;7:17.
101. Chang AK, Bijur PE, Baccellieri A, Gallagher EJ. Efficacy and safety profile of a single dose of hydromorphone compared with morphine in older adults with acute, severe pain: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(1):1-10.



**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE  
CODEÍNA, MORFINA, METADONA E GABAPENTINA.**

Eu, \_\_\_\_\_(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de codeína, morfina, metadona e gabapentina, indicados para o tratamento da dor crônica.

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

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

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

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

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

- codeína - analgésico opiáceo fraco, usado para alívio da dor moderada; contraindicação - diarreia associada a colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina e diarreia causada por envenenamento e dependência de drogas (incluindo alcoolismo); efeitos adversos mais comuns - sonolência, constipação intestinal, náusea e vômitos nas primeiras doses, reações alérgicas, dificuldade de respirar, confusão mental, visão dupla ou nublada, boca seca, perda de apetite, dificuldade para urinar;

- morfina - analgésico opiáceo forte indicado para pacientes sem controle adequado da dor (em grau moderado, intenso ou muito intenso) para os quais a dose pode ser aumentada gradativamente, de acordo com a necessidade; contraindicações - gravidez, insuficiência respiratória, hipertensão intracraniana, insuficiência renal e hepática; efeitos adversos mais relatados - 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; efeitos colaterais menos frequentes - fraqueza, dor de cabeça, insônia, perda de apetite, boca seca, coceira, batimentos acelerados do coração;

- metadona - analgésico opiáceo sintético de alta potência, indicado como alternativa nos casos de dor intensa, de difícil tratamento; contraindicação - insuficiência respiratória grave; efeitos adversos mais relatados - dificuldade para respirar, delírio, tontura, náusea e vômitos, suor excessivo; efeitos adversos menos frequentes - fraqueza, dor de cabeça, euforia, insônia, boca seca, perda de apetite, constipação, batimentos acelerados do coração, dificuldade para urinar;

- gabapentina - antiepiléptico indicado para pacientes que apresentarem dor neuropática; efeitos adversos - diminuição das células brancas do sangue, constipação, secura na boca, náuseas e vômitos, tontura, sonolência, cansaço, depressão, confusão, nervosismo, descoordenação, amnésia, ganho de peso, visão turva ou dupla, coceira na pele, rinite, bronquite, faringite, tosse e infecções respiratórias, edema periférico, febre.

O uso de qualquer dos opioides requer maiores precauções e cuidados em grávidas, em pacientes que estão amamentando, em idosos e em crianças.

As habilidades motoras e a capacidade física necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, como conduzir veículos ou operar máquinas, podem ficar comprometidas.

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



Os analgésicos opiáceos não causam dependência facilmente; não causam depressão respiratória clinicamente significativa em pacientes com câncer, mesmo com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); não aceleram a morte nem deixam o paciente alheio ao ambiente em que está inserido.

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

Meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

( ) codeína    ( ) morfina                      ( ) metadona            ( ) gabapentina

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:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico		Data: _____

**OBSERVAÇÃO:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

