

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 644  
Julho de 2021

## Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemã Oswaldo Cruz (UATS/HAOC)

Patrícia do Carmo Silva Parreira – HAOC

Cecília Menezes Farinasso – HAOC

Lays Pires Marra - HAOC

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC

***Revisão***

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

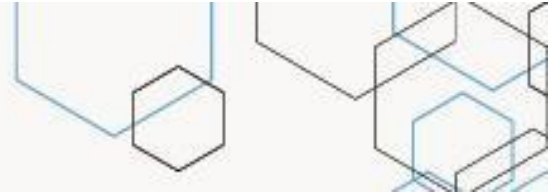
***Coordenação***

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Supervisão***

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS



## **MARCO LEGAL**

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

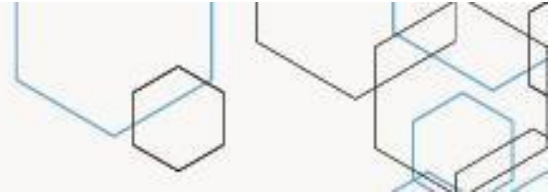
O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## **AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte



às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

#### **Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.**

| <b>Tipo de Estudo</b>  | <b>Descrição</b>   |
|--|--|
| <b>Revisão Sistemática com ou sem meta-análise</b>   | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde   |
| <b>Parecer Técnico-científico</b>  | Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde   |
| <b>Avaliação econômica completa (Estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)</b> | Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde  |
| <b>Análise de Impacto Orçamentário</b>   | Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde  |
| <b>Monitoramento do Horizonte Tecnológico</b>  | a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas Agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec. |

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

## Sumário

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>APRESENTAÇÃO</b> .....                             | <b>16</b> |
| <b>2</b> | <b>CONFLITOS DE INTERESSES</b> .....                  | <b>16</b> |
| <b>3</b> | <b>RESUMO EXECUTIVO</b> .....                         | <b>17</b> |
| <b>4</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....                               | <b>21</b> |
| <b>5</b> | <b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</b> .....              | <b>23</b> |
| <b>6</b> | <b>RELEVÂNCIA DO PROBLEMA</b> .....                   | <b>37</b> |
| <b>7</b> | <b>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b> .....                      | <b>38</b> |
| 7.1.     | Efeitos desejáveis das tecnologias.....               | 38        |
| 7.1.1.   | Dor crônica oncológica.....                           | 38        |
| 7.1.2.   | Dor crônica musculoesquelética.....                   | 39        |
| 7.1.3.   | Dor crônica neuropática.....                          | 39        |
| 7.1.3.1. | Dor.....  | 39        |
| 7.1.3.2. | Redução de 30% dos sintomas.....                      | 40        |
| 7.1.3.3. | Redução de 50% dos sintomas.....                      | 40        |
| 7.1.3.4. | Abandono de tratamento.....                           | 40        |
| 7.1.4.   | Dor crônica não específica.....                       | 40        |
| 7.1.4.1. | Dor.....  | 40        |
| 7.1.4.2. | Qualidade de vida.....                                | 41        |
| 7.1.4.3. | Qualidade do sono.....                                | 41        |
| 7.1.4.4. | Abandono por qualquer causa.....                      | 42        |
| 7.1.4.5. | Preferências do paciente.....                         | 42        |
| 7.2.     | Efeitos indesejáveis da tecnologia.....               | 42        |
| 7.2.1.   | Dor crônica oncológica.....                           | 42        |
| 7.2.1.1. | Incidência de eventos adversos.....                   | 42        |
| 7.2.1.2. | Incidência de eventos adversos gastrointestinais..... | 43        |
| 7.2.1.3. | Constipação.....                                      | 43        |
| 7.2.1.4. | Sonolência.....                                       | 43        |
| 7.2.1.5. | Náusea.....   | 43        |
| 7.2.2.   | Dor crônica musculoesquelética.....                   | 43        |
| 7.2.2.1. | Constipação.....                                      | 43        |
| 7.2.2.2. | Náusea.....   | 43        |
| 7.2.2.3. | Tontura.....  | 44        |
| 7.2.3.   | Dor crônica neuropática.....                          | 44        |
| 7.2.3.1. | Incidência de eventos adversos gerais e graves.....   | 44        |
| 7.2.3.2. | Constipação.....                                      | 44        |
| 7.2.3.3. | Tontura.....  | 44        |

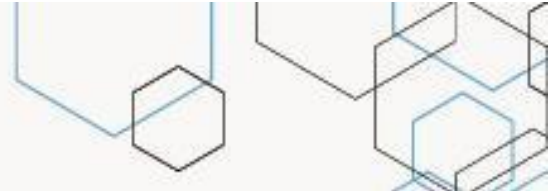
|   |           |
|---|-----------|
| 7.2.3.4. Sonolência .....   | 44        |
| 7.2.4. Dor crônica não específica .....                                   | 44        |
| 7.2.4.1. Reações adversas gerais .....                                    | 44        |
| 7.2.4.2. Tontura .....  | 45        |
| 7.2.4.3. Constipação .....  | 45        |
| 7.2.4.4. Sonolência .....   | 45        |
| 7.2.4.5. Náusea .....   | 46        |
| 7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE/ CINEMA) .....                 | 46        |
| 7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....                | 47        |
| 7.4.1. Dor oncológica .....   | 47        |
| 7.4.2. Dor musculoesquelética .....                                       | 47        |
| 7.4.3. Dor neuropática .....  | 48        |
| 7.4.4. Dor crônica não específica .....                                   | 48        |
| <b>8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>                                     | <b>48</b> |
| 8.1. Avaliação econômica .....  | 49        |
| 8.2. Impacto orçamentário .....   | 49        |
| <b>9. ACEITABILIDADE .....</b>  | <b>51</b> |
| <b>10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....</b>                              | <b>52</b> |
| <b>11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....</b>                  | <b>53</b> |
| <b>12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>                   | <b>56</b> |
| <b>13. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                     | <b>57</b> |
| <b>14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....</b>                       | <b>59</b> |
| <b>15. CONSULTA PÚBLICA .....</b>   | <b>59</b> |
| 15.1. Contribuições técnico-científicas .....                             | 60        |
| 15.1.1 Perfil dos participantes .....                                     | 60        |
| 15.1.2 Evidência Clínica .....  | 61        |
| 15.1.3. Avaliação econômica .....   | 63        |
| 15.1.4. Análise de Impacto Orçamentário .....                             | 64        |
| 15.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas ..... | 65        |
| 15.2. Contribuições sobre experiência ou opinião .....                    | 65        |
| 15.2.1 Perfil dos participantes .....                                     | 65        |
| 15.2.2 Experiência como profissional de saúde .....                       | 66        |
| 15.2.3 Experiência como paciente .....                                    | 68        |
| 15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável .....           | 68        |
| 15.2.5 Interessados no tema .....   | 69        |
| 15.3. Avaliação global das contribuições .....                            | 69        |
| <b>16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....</b>                            | <b>70</b> |

|  |     |
|--|-----|
| <b>ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS</b> .....                         | 71  |
| 1. APRESENTAÇÃO .....  | 72  |
| 2. CONFLITOS DE INTERESSES .....                                     | 72  |
| 3. RESUMO EXECUTIVO .....  | 73  |
| 4. CONTEXTO .....  | 75  |
| 4.1. Objetivo do parecer .....                                       | 75  |
| 4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico ..... | 75  |
| 5. PERGUNTA DE PESQUISA .....  | 75  |
| 5.1. População .....   | 75  |
| 5.2. Intervenção .....   | 75  |
| 5.3. Comparador .....  | 76  |
| 5.4. Desfechos .....   | 76  |
| 5.4.1. Desfechos de Eficácia .....                                   | 76  |
| 5.4.2. Desfechos de segurança .....                                  | 77  |
| 5.5. Tipos de estudo .....   | 77  |
| 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS .....  | 77  |
| 6.1. Termos de busca e bases de dados .....                          | 77  |
| 6.2. Seleção de estudos e análise dos dados .....                    | 78  |
| 6.3. Caracterização dos estudos selecionados .....                   | 89  |
| 6.3.1. Dor crônica oncológica .....                                  | 89  |
| 6.3.2. Dor crônica musculoesquelética .....                          | 89  |
| 6.3.3. Dor crônica neuropática .....                                 | 89  |
| 6.3.4. Dor crônica não específica .....                              | 90  |
| 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....                         | 110 |
| 7.1. Dor crônica oncológica .....                                    | 110 |
| 7.2. Dor crônica musculoesquelética .....                            | 111 |
| 7.3. Dor crônica neuropática .....                                   | 113 |
| 7.4. Dor crônica não específica .....                                | 113 |
| 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS .....                                      | 114 |
| 8.1. Dor crônica oncológica .....                                    | 114 |
| 8.1.1. Desfechos de eficácia .....                                   | 115 |
| 8.1.1.1. Dor .....   | 115 |
| 8.1.2. Desfechos de segurança .....                                  | 117 |
| 8.1.2.2. Incidência de eventos adversos .....                        | 117 |
| 8.1.2.3. Incidência de eventos adversos gastrointestinais .....      | 119 |
| 8.1.2.4. Constipação .....   | 121 |
| 8.1.2.5. Sonolência .....  | 124 |
| 8.1.2.6. Náusea .....  | 126 |

|   |            |
|---|------------|
| 8.2. Dor crônica musculoesquelética .....                   | 129        |
| 8.2.1. Desfechos de eficácia .....                          | 129        |
| 8.2.1.1. Dor .....  | 129        |
| 8.2.2. Desfechos de segurança .....                         | 136        |
| 8.2.2. 1. Constipação .....                                 | 137        |
| 8.2.2.4. Náusea .....                                       | 139        |
| 8.2.2.5. Tontura .....                                      | 141        |
| 8.3. Dor crônica neuropática .....                          | 144        |
| 8.3.1. Desfechos de eficácia .....                          | 144        |
| 8.3.1.1. Dor .....  | 144        |
| 8.3.1.2. Respondedores com 30% de redução dos sintomas..... | 146        |
| 8.3.1.3. Respondedores com 50% de redução dos sintomas..... | 148        |
| 8.3.1.4. Abandono de tratamento .....                       | 149        |
| 8.3.2. Desfechos de segurança .....                         | 151        |
| 8.3.2.1. Incidência de EA.....                              | 151        |
| 8.3.2.2. Eventos adversos graves.....                       | 152        |
| 8.3.2.3. Constipação .....                                  | 154        |
| 8.3.2.4. Tontura .....                                      | 156        |
| 8.3.2.5. Sonolência .....                                   | 158        |
| 8.4. Dor crônica não específica .....                       | 160        |
| 8.4.1. Dor .....  | 160        |
| 8.4.2. Qualidade de vida .....                              | 161        |
| 8.4.3. Qualidade do sono.....                               | 162        |
| 8.4.4. Abandono por qualquer causa.....                     | 163        |
| 8.4.5. Preferências do paciente .....                       | 163        |
| 8.4.7. Tontura .....  | 164        |
| 8.4.8. Constipação .....                                    | 165        |
| 8.4.8. Sonolência .....                                     | 165        |
| 8.4.8. Náusea.....  | 166        |
| 9. LIMITAÇÕES GERAIS DAS EVIDÊNCIAS .....                   | 166        |
| 10. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....                | 166        |
| 10.1. Dor crônica oncológica .....                          | 166        |
| 10.2. Dor crônica musculoesquelética .....                  | 171        |
| 10.3. Dor crônica neuropática .....                         | 176        |
| 10.4. Dor crônica não específica.....                       | 181        |
| 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                              | 184        |
| <b>ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>      | <b>187</b> |
| 1. APRESENTAÇÃO .....                                       | 188        |



|                                      |                                       |            |
|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| 2.                                   | CONFLITOS DE INTERESSES .....         | 188        |
| 3.                                   | INTRODUÇÃO.....                       | 189        |
| 4.                                   | MÉTODOS .....                         | 189        |
| 4.1.                                 | Perspectiva .....                     | 189        |
| 4.2.                                 | Horizonte temporal .....              | 189        |
| 4.3.                                 | Custos do tratamento .....            | 189        |
| 4.4.                                 | Taxa de difusão .....                 | 190        |
| 4.5.                                 | População .....                       | 191        |
| 5.                                   | RESULTADOS.....                       | 192        |
| 6.                                   | LIMITAÇÕES .....                      | 195        |
| 7.                                   | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....             | 195        |
| <b>ANEXO 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b> | <b>.....</b>                          | <b>197</b> |
| 1.                                   | APRESENTAÇÃO.....                     | 198        |
| 2.                                   | CONFLITOS DE INTERESSES.....          | 198        |
| 3.                                   | INTRODUÇÃO.....                       | 199        |
| 4.                                   | MÉTODOS .....                         | 200        |
| -                                    | População-alvo .....                  | 200        |
| -                                    | Perspectiva .....                     | 200        |
| -                                    | Comparadores .....                    | 201        |
| -                                    | Horizonte temporal .....              | 201        |
| -                                    | Taxa de desconto .....                | 201        |
| -                                    | Desfechos de saúde .....              | 201        |
| -                                    | Eficácia.....                         | 201        |
| -                                    | Estimativa de recursos e custos ..... | 202        |
| -                                    | Pressupostos.....                     | 202        |
| 5.                                   | RESULTADOS.....                       | 203        |
| -                                    | Análise de custo-minimização.....     | 203        |
| 6.                                   | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....            | 203        |
| 7.                                   | REFERÊNCIAS .....                     | 205        |



## Lista de figuras

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos. ....   | 80  |
| Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica oncológica. ....   | 110 |
| Figura 3. Risco de viés para os estudos sobre dor oncológica crônica. ....   | 111 |
| Figura 4. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica musculoesquelética. ....   | 112 |
| Figura 5. Risco de viés para os estudos sobre dor crônica musculoesquelética. ....   | 112 |
| Figura 6. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica neuropática. ....  | 113 |
| Figura 7. Risco de viés para os estudos sobre dor crônica neuropática. ....  | 113 |
| Figura 8. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica não específica. ....   | 114 |
| Figura 9. Risco de viés para os estudos sobre dor crônica não específica. ....   | 114 |
| Figura 10. Gráfico de resultado dos estudos para dor oncológica. ....  | 115 |
| Figura 11. Rede de evidências para o desfecho dor oncológica. ....   | 116 |
| Figura 12. Gráfico de floresta para desfecho dor oncológica. ....  | 116 |
| Figura 13: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor oncológica. ....  | 117 |
| Figura 14: Análise de inconsistência para o desfecho dor oncológica. ....  | 117 |
| Figura 15: Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos. ....  | 118 |
| Figura 16: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos. ....   | 118 |
| Figura 17: Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos. ....  | 119 |
| Figura 18: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos. ....  | 119 |
| Figura 19: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho incidência de eventos adversos. ....  | 119 |
| Figura 20: Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos gastrointestinais. ....  | 120 |
| Figura 21: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais. ....   | 120 |
| Figura 22: Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais. ....  | 121 |
| Figura 23: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais. ....                          | 121 |
| Figura 24: Gráfico de resultado dos estudos para constipação. ....   | 123 |
| Figura 25: Rede de evidências para constipação. ....   | 123 |
| Figura 26: Gráfico de floresta para desfecho constipação. ....   | 124 |
| Figura 27: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para constipação. ....  | 124 |
| Figura 28: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho constipação. ....   | 124 |
| Figura 29: Gráfico de resultado dos estudos para sonolência. ....  | 125 |
| Figura 30: Rede de evidências para sonolência. ....  | 126 |
| Figura 31: Gráfico de floresta para desfecho sonolência. ....  | 126 |
| Figura 32: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para sonolência. ....   | 126 |
| Figura 33: Gráfico de resultado dos estudos para náusea. ....  | 127 |
| Figura 34: Rede de evidências para náusea. ....  | 128 |
| Figura 35: Gráfico de floresta para desfecho náusea. ....  | 128 |
| Figura 36: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para náusea. ....   | 128 |
| Figura 37: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho náusea. ....  | 129 |
| Figura 38. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala. ....   | 130 |
| Figura 39. Gráfico de floresta para desfecho dor musculoesquelética. ....  | 130 |
| Figura 40. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por dor lombar mensurada por qualquer escala. ....  | 132 |
| Figura 41. Meta-análise das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por dor lombar mensurado por qualquer escala. ....                | 132 |
| Figura 42. Meta-análise das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala. ....                        | 133 |
| Figura 43. Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA). ....   | 134 |
| Figura 44. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA). .... | 135 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 45. Gráfico de floresta para desfecho Incapacidade .....  | 136 |
| Figura 46 : Rede de evidências para constipação. ....  | 137 |
| Figura 47: Gráfico de floresta para desfecho constipação. ....   | 137 |
| Figura 48: Rede de evidências para náusea. ....  | 140 |
| Figura 49: Gráfico de floresta para desfecho náusea. ....  | 140 |
| Figura 50: Rede de evidências para tontura. ....   | 142 |
| Figura 51: Gráfico de floresta para desfecho tontura.....  | 142 |
| Figura 52: Gráfico de resultado dos estudos para dor neuropática.....  | 144 |
| Figura 53: Rede de evidências para o desfecho dor neuropática. ....  | 145 |
| Figura 54: Gráfico de floresta para desfecho dor neuropática. ....   | 145 |
| Figura 55: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor neuropática. ....                               | 146 |
| Figura 56: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.....                               | 147 |
| Figura 57: Rede de evidências para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.....   | 147 |
| Figura 58: Gráfico de floresta para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.....  | 148 |
| Figura 59: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas. .... | 148 |
| Figura 60: Gráfico de floresta para o desfecho respondedores com 50% de redução dos sintomas.....  | 148 |
| Figura 61: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho abandono de tratamento.....  | 149 |
| Figura 62: Rede de evidências para o desfecho abandono de tratamento.....  | 150 |
| Figura 63: Gráfico de floresta para o desfecho abandono de tratamento.....   | 150 |
| Figura 64: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho abandono de tratamento. ....                        | 150 |
| Figura 65: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos. ....   | 151 |
| Figura 66: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos. ....   | 152 |
| Figura 67: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos. ....  | 152 |
| Figura 68: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos. ....                | 152 |
| Figura 69: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos graves. ....                                      | 153 |
| Figura 70: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos graves. ....  | 153 |
| Figura 71: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos graves. ....   | 154 |
| Figura 72: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos graves. ....         | 154 |
| Figura 73: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de constipação. ....  | 155 |
| Figura 74: Rede de evidências para o desfecho incidência de constipação. ....  | 155 |
| Figura 75: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de constipação.....  | 156 |
| Figura 76: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho constipação. ....                                   | 156 |
| Figura 77: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de tontura. ....  | 157 |
| Figura 78: Rede de evidências para o desfecho incidência de tontura. ....  | 157 |
| Figura 79: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de tontura. ....   | 158 |
| Figura 80: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho tontura. ....                                       | 158 |
| Figura 81: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de sonolência. ....   | 159 |
| Figura 82: Rede de evidências para o desfecho incidência de sonolência. ....   | 159 |
| Figura 83: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de sonolência. ....  | 160 |
| Figura 84: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho sonolência.....                                     | 160 |
| Figura 85: Meta-análise de abandono de tratamento por qualquer causa para dor não específica. ....   | 163 |
| Figura 86: Meta-análise de incidência de eventos adversos para dor não específica. ....  | 164 |
| Figura 87: Meta-análise de sonolência para dor não específica. ....  | 166 |
| Figura 88: Avaliação do viés inter estudos de dor oncológica. ....   | 167 |
| Figura 89: Avaliação de viés de relato de dor oncológica. ....   | 167 |
| Figura 90: Avaliação de evidência indireta de dor oncológica. ....   | 167 |
| Figura 91: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, para dor oncológica. ....  | 168 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 92: Avaliação do viés inter estudos de eventos adversos para dor oncológica. ....   | 169 |
| Figura 93: Avaliação de viés de relato de eventos adversos para dor oncológica. ....   | 169 |
| Figura 94: Avaliação de evidência indireta de eventos adversos para dor oncológica. ....   | 169 |
| Figura 95: Avaliação de imprecisão, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica. ....                      | 169 |
| Figura 96: Avaliação de heterogeneidade, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica. ....                 | 170 |
| Figura 97: Avaliação de incoerência, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica. ....                     | 170 |
| Figura 98: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, de eventos adversos para dor oncológica. ....  | 170 |
| Figura 99: Avaliação do viés inter estudos de dor musculoesquelética. ....   | 171 |
| Figura 100: Avaliação de viés de relato de dor musculoesquelética. ....  | 172 |
| Figura 101: Avaliação de evidência indireta de dor musculoesquelética. ....  | 173 |
| Figura 102. Avaliação de imprecisão da intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética. ....  | 173 |
| Figura 103. Avaliação de heterogeneidade intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética. ....  | 174 |
| Figura 104. Avaliação de incoerência intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética. ....  | 175 |
| Figura 105. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, para dor musculoesquelética. ....   | 176 |
| Figura 106: Avaliação do risco de viés inter estudos da dor neuropática. ....  | 177 |
| Figura 107: Viés de relato para dor neuropática. ....  | 177 |
| Figura 108: Evidência indireta para dor neuropática. ....  | 178 |
| Figura 109: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, da dor neuropática. ....  | 178 |
| Figura 110: Avaliação do risco de viés inter estudos da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....  | 179 |
| Figura 111: Avaliação de vieses de relato da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....   | 179 |
| Figura 112: Avaliação de evidência indireta da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....   | 179 |
| Figura 113: Avaliação de imprecisão, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....      | 180 |
| Figura 114: Avaliação de heterogeneidade, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, da incidência de eventos adversos para dor neuropática. .... | 180 |
| Figura 115: Avaliação de incoerência, da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....   | 181 |
| Figura 116: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, da incidência de eventos adversos para dor neuropática. ....                                      | 181 |

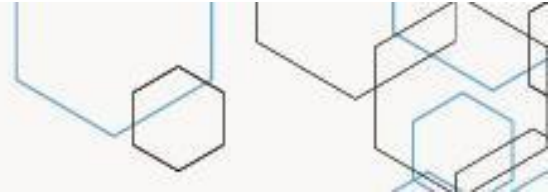
## Lista de quadros

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. ....                        | 4  |
| Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da fentanila. ....   | 23 |
| Quadro 3: Valor unitário da oxicodona de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED). ....                   | 26 |
| Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da oxicodona. ....   | 27 |
| Quadro 5: Valor unitário da oxicodona de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED). ....                   | 30 |
| Quadro 6: Ficha com a descrição técnica da buprenorfina. ....  | 32 |
| Quadro 7: Valor unitário da buprenorfina de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED). ....                | 34 |
| Quadro 8. Avaliação pelo Cinema (comparações indiretas): ....  | 46 |
| Quadro 9. Avaliação pelo GRADE (comparações diretas): ....   | 47 |
| Quadro 10: Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) comparado à metadona e morfina. .... | 49 |
| Quadro 11: Medicamentos potenciais para dor crônica. ....  | 56 |
| Quadro 12. Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 30/09/2020. ....  | 77 |
| Quadro 13. Caracterização dos estudos de dor crônica oncológica selecionados após a busca estruturada. ....  | 91 |

|  |     |
|--|-----|
| Quadro 14: Caracterização dos estudos de dor crônica musculoesquelética selecionados após a busca estruturada. ....  | 97  |
| Quadro 15: Caracterização dos estudos de dor neuropática selecionados após a busca estruturada. ....   | 105 |
| Quadro 16: Caracterização dos estudos de dor não específica selecionados após a busca estruturada. ....  | 108 |
| Quadro 17: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para o desfecho dor musculoesquelética. ....   | 131 |
| Quadro 18. Análise de inconsistência para o desfecho dor musculoesquelética. ....  | 131 |
| Quadro 19. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala. ....                        | 133 |
| Quadro 20. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala. ....                | 133 |
| Quadro 21. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA). ....         | 135 |
| Quadro 22. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA). .... | 135 |
| Quadro 23: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para constipação. ....   | 138 |
| Quadro 24: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho constipação. ....   | 138 |
| Quadro 25: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para náusea. ....  | 140 |
| Quadro 26: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho náusea. ....  | 141 |
| Quadro 27: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para tontura. ....   | 143 |
| Quadro 28: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho tontura. ....   | 143 |
| Quadro 29. Características da análise de custo-minimização de opioides fortes. ....  | 199 |
| Quadro 30. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com opioides fortes (fentanila, oxycodona e buprenorfina) comparado à metadona e morfina. ....         | 203 |

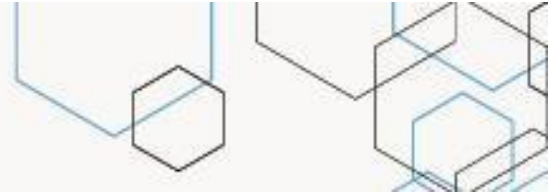
#### Lista de tabelas

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica. ....   | 24  |
| Tabela 2: Dose de inicial recomendada de fentanila (adesivo transdérmico), com base na dose diária oral de morfina. .  | 25  |
| Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanila (adesivo transdérmico) para crianças entre 2 e 16 anos, com base na dose diária oral de morfina. ....  | 25  |
| Tabela 4: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxycodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxycodona oral). .... | 28  |
| Tabela 5: Reações adversas classificadas por sistema corpóreo e sua incidência. ....   | 32  |
| Tabela 6: Impacto orçamentário incremental da incorporação de opioides fortes (fentanila, buprenorfina e oxycodona) para o tratamento de dor crônica. ....                                       | 50  |
| Tabela 7: Impacto orçamentário incremental da incorporação da fentanila (adesivo transdérmico) para o tratamento de dor crônica. ....  | 50  |
| Tabela 8: Impacto orçamentário incremental da incorporação da buprenorfina (adesivo transdérmico) para o tratamento de dor crônica. ....   | 51  |
| Tabela 9: Impacto orçamentário incremental da incorporação da oxycodona (comprimido oral) para o tratamento de dor crônica. ....   | 51  |
| Tabela 10: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 69 de acordo com a origem. ....  | 60  |
| Tabela 11: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário técnico científico. ....  | 61  |
| Tabela 12: Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 69 de acordo com a origem. ....   | 66  |
| Tabela 13: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário de experiência ou opinião. ....   | 66  |
| Tabela 14. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada e elaborada pela Secretária Executiva da Conitec. ....   | 75  |
| Tabela 15. Estudos excluídos com justificativa. ....   | 81  |
| Tabela 16. Custo mensal do tratamento para dor crônica por paciente. ....  | 190 |
| Tabela 17. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores nos cenários estimados. ....   | 191 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabela 18. População elegível, por ano, por medicamento, para cada cenário estimado. ....                       | 192 |
| Tabela 19. Impacto orçamentário estimado no cenário base. ....  | 194 |
| Tabela 20. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 1, com a incorporação dos opioides fortes. .... | 194 |
| Tabela 21. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 2, com a incorporação da fentanila. ....        | 194 |
| Tabela 22. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 3, com a incorporação da buprenorfina. ....     | 194 |
| Tabela 23. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 4, com a incorporação da oxicodona. ....        | 195 |
| Tabela 24. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise. ....                                      | 202 |





## Lista de abreviaturas e siglas

|               |   |
|---------------|---|
| AINEs         | Anti-inflamatórios não esteroides   |
| Anvisa        | Agência Nacional de Vigilância Sanitária  |
| ATS           | Avaliação de Tecnologias em Saúde   |
| BPS           | Banco de Preços em Saúde  |
| CADTH         | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>                     |
| CINeMA        | <i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>                                      |
| CR            | Medicamento de liberação controlada ( <i>controlled-release</i> )               |
| CYP3A4        | Citocromo P450 3A4  |
| DATASUS       | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde                           |
| DLOG          | Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde                       |
| DMP           | Diferenças de médias padronizadas   |
| DP            | Desvio padrão   |
| DSIS          | <i>Daily Sleep Interference Scale</i>   |
| ECRs          | Ensaio clínico randomizado  |
| END           | Escala numérica da dor  |
| EVA           | Escala visual analógica   |
| g/h           | Gramas/ horas   |
| GRADE         | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>        |
| HAOC          | Hospital Alemão Oswaldo Cruz  |
| HIV           | Vírus da Imunodeficiência Humana  |
| HRQOL – SF-36 | <i>Health-related quality of life (36-Item Short Form survey)</i>               |
| IC 95%        | Intervalo de confiança de 95%   |
| LILACS        | Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde                    |
| MOP           | Receptores peptídicos opioides um   |
| MS            | Ministério da Saúde   |
| NICE          | <i>National Institute for Clinical Excellence</i>                               |
| OMS           | Organização Mundial da Saúde  |
| PBAC          | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>                               |
| PCDT          | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas                                     |
| PICO          | Pergunta estruturada descrevendo população, intervenção, comparador e desfecho. |
| PR            | Medicamento de liberação prolongada ( <i>prolonged-release</i> )                |
| PTC           | Parecer técnico-científico  |
| QVRS – SF36   | Qualidade de vida relacionada a saúde - Questionário SF36                       |
| RENAME        | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais                                     |
| SABEIS        | Sala Aberta de Situação em Saúde  |
| SCTIE         | Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde     |
| SF-MPQ        | <i>Short-form McGill Pain Questionnaire</i>                                     |
| SIASG         | Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais                           |
| SIGTAP        | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS  |
| SMC           | <i>Scottish Medicines Consortium</i>  |
| SUS           | Sistema Único de Saúde  |
| WOMAC         | <i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i>                |

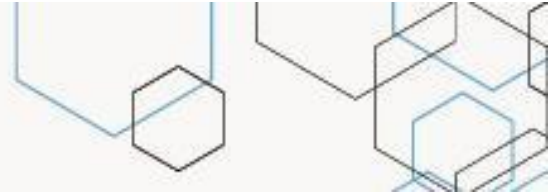
## **1 APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à avaliação de incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela equipe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica, na perspectiva do SUS.

## **2 CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.





### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina).

**Indicação:** Dor crônica

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS.

**Introdução:** Considera-se que, no Brasil, a dor crônica seja umas das principais razões de atendimento ambulatorial da dor. A dor crônica pode estar associada a diferentes agravos e ter um ou vários componentes. Considera-se que a percepção da dor é diferente para pacientes com a mesma doença, variando em sofrimento de acordo com sexo, raça, cultura, e história pessoal. Quatro grandes grupos serão abordados no presente relatório, a saber, dor crônica oncológica, musculoesquelética (dor de osteoartrite, dor lombar), neuropática e dor não oncológica ou não específica. Os opioides continuam sendo o padrão ouro pelo qual os outros analgésicos clinicamente efetivos são medidos. Para a dor moderada a grave, os opioides fortes podem ser considerados primeira linha. Os opioides fortes padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) são a morfina e a metadona. Os especialistas presentes na reunião de escopo da atualização do PCDT da Dor Crônica propuseram a avaliação dos medicamentos fentanila, oxicodona e buprenorfina.

**Pergunta:** Os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) são eficazes, seguros e custo-efetivos no tratamento de pacientes adultos com dor crônica, quando comparados aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS para esta indicação?

**Evidências clínicas:** Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. Foram encontradas 8.873 publicações e, ao final, foram incluídos 37 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), os quais contemplavam pessoas com dor musculoesquelética (n= 16), dor neuropática (n=4), dor oncológica (n=13) e dor não-específica(n=4). Como não foram encontrados estudos que comparassem diretamente as tecnologias de interesse aos comparadores do SUS, foram selecionados estudos contra placebo e tapentadol - outro opioide forte registrado e comercializado no Brasil para a indicação em análise - a fim de conformar uma rede e viabilizar comparações indiretas. Dos estudos sobre dor oncológica, dez tiveram alto risco de viés e três tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos: morfina e tapentadol (DMP=-1,11, IC 95%: -3,60 a 1,37), entre morfina e oxicodona (DMP=-2,06, IC 95%: -4,56 a 0,44) e entre tapentadol e oxicodona (DMP=-0,95, IC 95%: -3,43 a 1,54) para redução de dor. Não houve diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos (OR=0,94; IC 95%: 0,51 a 1,74), nem entre morfina e oxicodona (OR=0,57; IC 95%: 0,29 a 1,13). O perfil de segurança do tapentadol é melhor do que a morfina (tapentadol: morfina, OR=0,54; IC 95%: 0,36 a 0,79), com menor chance de ocorrer eventos adversos (EA) gerais. O uso tapentadol tem menor chance de produzir eventos adversos gastrointestinais do que a morfina (OR=0,33, IC 95%: 0,15 a 0,72), porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os demais. Morfina, oxicodona, tapentadol e fentanila causam constipação e sonolência de forma semelhante. O tapentadol produz menos náusea, e os demais produzem esse efeito de forma semelhante. A qualidade geral da evidência nas comparações indiretas foi muito baixa na comparação morfina vs. oxicodona e na comparação oxicodona vs. tapentadol e baixa na comparação morfina vs. tapentadol para o desfecho redução da dor. Para o desfecho eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi baixa na comparação morfina vs. oxicodona e oxicodona vs. tapentadol. Já na comparação morfina vs. tapentadol foi moderada. Houve penalização considerando o risco de viés incerto ou alto dos estudos incluídos e pela evidência indireta, segundo a metodologia CINEMA.

**Dor musculoesquelética:** as principais condições estudadas foram a dor lombar (n= 11) e osteoartrite (n= 5). As comparações investigadas foram: oxicodona versus tapentadol (n=6), oxicodona versus placebo (n=4), oxicodona versus morfina (n=3), fentanila versus morfina (n=1), fentanila versus placebo (n=1), buprenorfina versus placebo (n=1). Onze estudos tiveram alto risco de viés e cinco tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés. Para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, fentanil produziu maior redução de dor do que a oxicodona CR (DMP=-2,28, IC 95%: -4,49 a -0,07). Na análise de sensibilidade considerando origem da dor para o desfecho “dor lombar

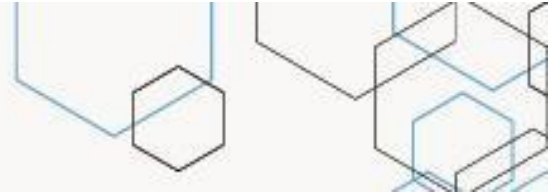
mensurado por qualquer escala”, a oxicodeona de liberação imediata (IR) foi melhor do que o placebo (DMP=-0,99, IC 95%: -1,97 a -0,02). Da mesma forma, para dor de osteoartrite, a oxicodeona IR também foi superior a placebo para redução de dor (DMP=-3,05, IC 95%: -3,29 a -2,80). Nas comparações para o desfecho de incapacidade, observa-se que a morfina provoca mais incapacidade do que placebo (DMP = 0,41, IC 95%: 0,08 a 0,75). Quanto aos eventos adversos, todos os opioides (à exceção da buprenorfina) resultaram em maior risco de apresentar constipação, náusea e tontura. A qualidade geral da evidência para o desfecho redução da dor foi muito baixa nas comparações indiretas foi muito baixa nas comparações fentanila vs. morfina, fentanila vs. placebo, oxicodeona de liberação controlada (CR) vs. oxicodeona IR e oxicodeona CR vs. placebo. Nas comparações morfina vs. oxicodeona e morfina vs. placebo a qualidade geral da evidência foi baixa. Houve penalização considerando o risco de viés incerto ou alto dos estudos incluídos e pela evidência indireta, segundo a metodologia CIneMA.

**Dor neuropática:** De quatro estudos incluídos para dor crônica neuropática, dois tiveram alto risco de viés e dois tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos para redução da dor, sendo que todos foram superiores ao placebo (buprenorfina: MD = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44], tapentadol: MD = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53], oxicodeona: MD = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]). Tapentadol causaria menos eventos adversos em geral do que oxicodeona. Para incidência de eventos adversos graves, constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamentos ativos. A qualidade geral da evidência para o desfecho redução da dor nas comparações indiretas foi muito baixa na comparação buprenorfina vs. oxicodeona e baixa na comparação oxicodeona vs. tapentadol e buprenorfina vs. tapentadol. Para o desfecho eventos adversos gerais, todas as comparações apresentaram qualidade geral da evidência muito baixa.

**Dor não específica:** Todos os estudos incluídos para dor crônica não específica tiveram alto risco de viés. Para o desfecho redução de dor, pacientes tratados com fentanila tiveram menos dor do que aqueles tratados com morfina, com certeza muito baixa no corpo de evidências. A morfina foi mais efetiva do que a oxicodeona e a buprenorfina, superior ao placebo. Para ambas as comparações, a qualidade da evidência foi baixa. No que se refere ao perfil de segurança dos opioides para dor crônica não específica, não houve diferença na incidência geral de eventos adversos entre fentanila e morfina, assim como não houve entre buprenorfina e placebo, ambos com muito baixa certeza na evidência.

**Avaliação econômica:** Como as evidências demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a efetividade dos opioides fortes (fentanila, oxicodeona e buprenorfina) e do tratamento atualmente disponível no SUS para dor crônica (metadona e morfina), foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde e os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. As quantidades unitárias de cada tratamento foram calculadas de acordo com a dose média das posologias preconizadas nas respectivas bulas dos referidos medicamentos. Assim, para uma mesma efetividade, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.237,60; R\$ 8.235,84; R\$ 9.117,60 e R\$ 9.700,80 da fentanila em relação aos medicamentos oxicodeona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Custos incrementais de R\$ 1.998,24; R\$ 2.880,00 e R\$ 3.463,20 da oxicodeona em relação aos medicamentos buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. E custos incrementais de R\$ 881,76 e R\$ 1.464,96 da buprenorfina em relação aos medicamentos morfina e metadona, respectivamente.

**Análise de impacto orçamentário:** Para estimar o impacto orçamentário da incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodeona e buprenorfina), considerou-se o horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi calculada considerando os dados da demanda aferida de pacientes que utilizam os medicamentos metadona e morfina disponíveis na atenção especializada do SUS - extraídos da base de dados SAbEIS (Sala Aberta de Situação em Saúde) com acréscimo anual da taxa de crescimento populacional do IBGE para a população brasileira. Para estimar o impacto incremental relacionado ao uso dos opioides fortes foram propostos um cenário base, no qual os pacientes com dor crônica são tratados com morfina ou metadona, e quatro cenários alternativos no qual os pacientes utilizam opioides fortes. No cenário alternativo 1 consideramos que os pacientes com dor crônica utilizam um dos três opioides fortes avaliados, no cenário alternativo 2, que os pacientes utilizam apenas fentanila, no cenário alternativo 3 utilizam apenas oxicodeona e no

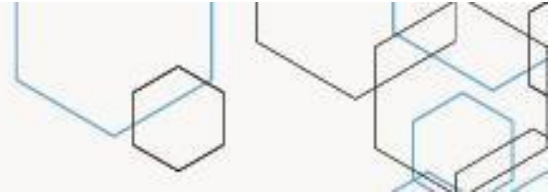


cenário 4 utilizam buprenorfina. Foi adotada uma taxa de difusão para os opioides fortes de 5% ao ano, iniciando com 30% e finalizando com 50% no quinto ano (2022 - 2026). Com a incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) no PCDT da Dor Crônica, estima-se um incremento de R\$12.242.347,69 no primeiro ano e de R\$83.626.972,81 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a fentanila adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental de R\$33.725.128,78 no primeiro ano e de R\$228.882.191,42 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a buprenorfina adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental de R\$3.677.966,68 no primeiro ano e de R\$25.069.010,92 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a oxicodona, estima-se um impacto incremental de R\$10.968.229,87 no primeiro ano e de R\$74.519.661,96 ao final de cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Foram realizadas buscas por avaliações dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) está desenvolvendo um Guideline para o tratamento da dor crônica, e até o momento não houve nenhuma recomendação formal sobre o tratamento com fentanila, oxicodona e buprenorfina para dor crônica. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomenda o tratamento da dor disruptiva oncológica com fentanila comprimido sublingual, filme solúvel bucal ou comprimido efervescente. Até a data consultada o CADTH não realizou nenhuma avaliação da oxicodona em apresentação isolada para indicação do tratamento da dor crônica. Quanto ao uso da buprenorfina adesivo transdérmico para o tratamento da dor persistente de intensidade moderada, também foi negado por esta agência. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) ainda não avaliou a apresentação de fentanila adesivo transdérmico para o tratamento da dor crônica. O PBAC recomenda o uso da oxicodona comprimidos genéricos de liberação modificada para o tratamento da dor severa incapacitante. O PBAC recomenda o uso da buprenorfina adesivo transdérmico para o tratamento de dor crônica severa incapacitante que não responde a analgésicos não narcóticos, desde 2005. Em 2016 o PBAC recomendou uma quantidade máxima de 4 adesivos e duas repetições de adesivos transdérmicos de buprenorfina; além disso, recomenda que a buprenorfina não seja tratada como intercambiável com quaisquer outros medicamentos opioides. Desde 2003 o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda a fentanila transdérmica como uma alternativa de segunda linha para pacientes com dor crônica intratável não oncológica, restrito para pacientes com dificuldade de engolir ou com constipação induzida por opiáceos, cuja dor foi inicialmente controlada por via oral. Desde 2005 o SMC recomenda o uso da oxicodona comprimidos de liberação prolongada para o tratamento de dor severa não oncológica que requer um analgésico opioide forte. Em 2017 o SMC avaliou o uso de adesivos transdérmicos de buprenorfina para o tratamento da dor crônica moderada não oncológica, com recomendação favorável restrito a pacientes idosos (acima de 65 anos).

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Por meio das buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, foram identificados os potenciais medicamentos potenciais para a dor crônica: buprenorfina (CAM2038); fasinumab; resiniferatoxin e tanezumab. Todos em fase 3 de estudo clínico e nenhum deles possui registro para as indicações consideradas nos órgãos reguladores Anvisa, EMA e FDA.

**Considerações finais:** A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica é baseada em 37 ECRs de fase III. As evidências clínicas sumarizadas mostram que, no geral, os opioides fortes foram superiores ao placebo na população de dor crônica, porém quando comparados entre si (por meio de NMA) não apresentam diferença significativa com relação aos desfechos de eficácia. Quanto à segurança, os resultados sugerem que houve maior risco de eventos adversos gerais com opioides fortes quando comparados ao placebo. Entretanto, considerando que os estudos incluídos tinham risco de viés incerto ou alto e que o corpo de evidências incluiu análises indiretas, houve redução da qualidade da evidência, tanto para eficácia como para eventos adversos gerais. Portanto, com relação a incorporação dos opioides fortes no SUS é necessário ponderar alguns aspectos, como os efeitos dos opioides fortes na redução da dor, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os opioides fortes para redução de dor. Além das limitações dos estudos incluídos e os custos envolvidos no tratamento da dor crônica gerando um impacto relevante, há necessidade de realizar um monitoramento adequado quanto ao uso dos opioides, bem como o potencial de incidência de eventos adversos e até de



dependência a estes medicamentos.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica. A deliberação considerou os resultados das análises diretas (quando disponíveis) e indiretas, que não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os opioides fortes avaliados e aqueles disponíveis atualmente no SUS, seja em termos de eficácia ou segurança.

**Consulta Pública:** A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 65 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 35 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Nas contribuições técnico-científicas, 50% das contribuições discordaram e 50% concordaram com a decisão da Conitec. Já as contribuições sobre experiência ou opinião, 51% discordaram, 43% concordaram e 6% não concordaram e nem discordaram. As contribuições abordaram principalmente sobre a necessidade de incorporação dos opioides fortes para dor oncológica. A empresa Grünenthal Do Brasil Farmacêutica Ltda apresentou uma nova avaliação econômica e um novo impacto orçamentário considerando o uso de buprenorfina de *alta dosagem* (Transtec®) mas mantendo a metodologia apresentada pelo grupo elaborador com pequenas alterações, como a adequação da dose de buprenorfina de baixa dosagem (Restiva®). Os dados de custo unitário, posologia e horizonte de tempo foram mantidos. Para o impacto orçamentário a população foi restrita a pacientes oncológicos. Os resultados do requerente mostraram que a inclusão do Transtec® traria um custo incremental, invalidando a inclusão do medicamento. Destaca-se que a avaliação de incorporação de medicamentos no SUS pela Conitec, os cálculos da avaliação econômica e impacto orçamentário foram considerados a dose média descrita em bula e o menor preço de compras públicas para este medicamento no Banco de Preços em Saúde.

**Recomendação final da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica. Os membros presentes entenderam que não foram enviadas evidências adicionais para que houvesse mudança da sua recomendação preliminar. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 639/2021.

**Decisão:** Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, conforme a Portaria nº 46, publicada no Diário Oficial da União nº 137, seção 1, página 76, em 22 de julho de 2021.

#### 4. INTRODUÇÃO

Considera-se que, no Brasil, a dor crônica seja umas das principais razões de atendimento ambulatorial da dor. Conceitualmente, trata-se da dor que persiste além de três meses. Referências brasileiras estimam a prevalência de dor crônica entre 28,40% e 76,16%, em diferentes cidades. Estudos mostraram que tal frequência aumenta com a idade e que mulheres são mais propensas a desenvolver o agravo do que homens <sup>1</sup>. Em estudo mais abrangente, fatores associados à ocorrência desta condição, além do gênero feminino, foram aumento da idade, ser indígena, viver com parceiro, baixa escolaridade, não trabalhar, viver em áreas rurais, usar tabaco e ter depressão. <sup>2</sup> A dor crônica pode estar associada a diferentes agravos, e ter um ou vários componentes. Os ensaios clínicos que avaliam dor crônica nem sempre agrupam os pacientes com as mesmas características de dor. Ademais, nem todos os pacientes respondem igualmente ao mesmo tratamento, pois a percepção da dor difere entre indivíduos, variando de acordo com sexo, raça, cultura, e história pessoal <sup>3</sup>. Ao pesquisar a base de evidências para o presente relatório, quatro grandes grupos foram identificados, a saber, dor crônica oncológica, musculoesquelética (dor de osteoartrite, dor lombar, artrite reumatoide, entre outras), neuropática e dor não oncológica ou não específica.

A dor crônica oncológica pode estar relacionada não só ao tumor primário e a suas metástases, mas também ao tratamento ou aos métodos de diagnóstico. Estima-se que esse subtipo de dor pode atingir cerca de 50% dos pacientes oncológicos em qualquer estágio, e até 70% daqueles em estágio avançado <sup>3</sup>. Sabe-se que metástases de osso são a causa mais comum de dor crônica em pacientes com câncer. Existem síndromes dolorosas nociceptivas, como síndromes vertebrais, de pelve e quadril; síndromes dolorosas neuropáticas, como neuralgias craniais e plexopatias <sup>4</sup>. Exemplos de síndromes dolorosas crônicas relacionadas ao tratamento incluem aquelas relacionadas à terapia hormonal (ex. artralguas, ginecomastia), à radiação (ex. síndrome da parede torácica, osteoradionecrose), à quimioterapia (ex. fraturas de compressão vertebral síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica induzida por quimioterapia) e à cirurgias (ex. dor de dissecação de pescoço, dor pós cirurgia de assoalho pélvico) <sup>4</sup>.

A dor crônica musculoesquelética agrupa um grande número de condições de base. Problemas crônicos na coluna e/ou dor nas costas se referem a agravos como cervicalgias, dores torácicas e ciáticas, transtornos dos discos vertebrais, espondiloses, radiculopatias e dores lombares <sup>5</sup>. Estima-se que 26,9% da população brasileira que vive em capitais tinham sintomas musculoesqueléticos não associados a trauma. A prevalência também aumenta com a idade e com o gênero feminino, e a dor é localizada mais frequentemente na coluna (64,3%) e nos joelhos (47,0%) <sup>6</sup>. Em estudo transversal realizado no Nordeste, a prevalência de dor musculoesquelética foi de 67,5% (Intervalo de confiança de 95%, IC 95%: 64,3 – 70,7). Dor foi o principal fator associado à incapacidade, seguido pela idade superior a 60 anos <sup>7</sup>. A Pesquisa Nacional de Saúde, em 2013, estimou a prevalência no Brasil de problema crônico de coluna em 18,5% (IC 95%: 17,8 – 19,1) <sup>8,9</sup>. Em populações específicas, como quilombolas, o agravo pode ter prevalência ainda maior, estimado entre 39,3% entre aqueles residentes em cidades e 50,5% entre residentes rurais <sup>5</sup>. Estudo transversal analítico em Presidente Prudente (SP), estimou a prevalência de dor lombar crônica em 21,7%, sendo que, novamente, mulheres tiveram maior probabilidade

de desenvolver o agravo <sup>10</sup>.

Já a dor neuropática pode ser classificada como periférica ou central, e geralmente tem característica crônica <sup>11</sup>. Dentre os agravos que podem estar relacionados a esse tipo de dor, estão a infecção por herpes-zoster, diabetes, hanseníase, câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome do túnel do carpo e neuralgia do trigêmeo <sup>11</sup>. O manejo da dor neuropática foca nos sintomas, uma vez que a causa da dor nem sempre pode ser tratada, ou, ainda que seja tratada, não é suficiente para aliviar a dor <sup>12</sup>. Pacientes com dor neuropática nem sempre têm sucesso no tratamento somente com medicamentos, sendo necessárias terapias complementares, como bloqueadores neurais e neuromodulação <sup>12</sup>. Opioides como oxicodona e morfina podem ser efetivos, mas existe preocupação com a prescrição desses medicamentos <sup>12</sup>. Sabe-se também que a dor neuropática pode comprometer a qualidade de vida, podendo acarretar em perda de funcionalidade e cognição, ansiedade e depressão. A dor neuropática crônica é mais prevalente no gênero feminino, com idades mais avançadas e baixa escolaridade <sup>12</sup>. Em estimativa brasileira, a prevalência de dor com características neuropáticas dentre aqueles com dor crônica foi de 10% <sup>11</sup>. Outro estudo brasileiro estimou a prevalência geral de dor neuropática em 14,5% (IC 95%: 13,0 a 16,0%). Dentre os diagnosticados, a maioria era do gênero feminino e parda, com idade média de 54,5 anos (Desvio padrão, DP: 13,9). No mesmo estudo, os medicamentos mais frequentemente prescritos foram antiepiléticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides <sup>13</sup>.

A dor crônica não específica é reportada com diferentes critérios e definições. Por vezes é classificada de forma genérica como não oncológica ou não maligna. Uma revisão sistemática considerou a dor crônica não específica como aquela que não tem etiologia conhecida, como lesão, câncer ou infecção. Oito dentre as 12 doenças não transmissíveis mais incapacitantes são ou condições dolorosas, ou condições psicológicas fortemente associadas à dor, as quais nem sempre têm eventos iniciadores claros <sup>14,15</sup>. Em revisão sistemática, a prevalência de dor crônica não específica em países de baixa e média renda variou de 13% a 49,4%, com estimativa pontual de 34% (IC 95% 36 a 42). Ao realizar análise de subgrupo com populações brasileiras, a prevalência variou de 33,5% (prevalência pontual de 12 meses com cronicidade autorreferida) a 42% (dor demorando mais de seis meses) <sup>15</sup>.

O termo opioide se refere a uma mistura de alcaloides derivados da semente de papoula. Ademais, é o termo usado para descrever os componentes que se ligam a receptores opioides, os quais estão presentes tanto no sistema nervoso central, como em tecidos periféricos <sup>16</sup>. A maioria dos opioides usados na prática clínica exercem sua ação no receptor MOP (receptores peptídicos opioides mu), sendo que alguns também têm atividade em outros receptores. Ao mesmo tempo em que essa atividade é responsável pela maioria das propriedades analgésicas dos opioides, também explica grande parte dos eventos adversos. Dentre as preocupações com eventos adversos estão redução do nível de consciência, euforia, efeitos no sistema respiratório, constipação, náusea, vômito, retenção urinária, entre outras <sup>16</sup>. Apesar dos eventos adversos, os opioides continuam sendo o padrão ouro dos analgésicos clinicamente efetivos <sup>17</sup>, e são considerados primeira linha de tratamento para a dor moderada a grave <sup>18</sup>. Os opioides fortes padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) são a morfina e a metadona <sup>19</sup>. Há outras opções de opioides fortes com

indicação para o tratamento da dor crônica aprovadas pela Anvisa e utilizadas na prática clínica, como fentanila, oxicodona e buprenorfina.

A fentanila é um agonista opioide forte, e interage principalmente com receptores MOP. É cerca de 80 vezes mais potente do que a morfina, muito lipofílica e se liga fortemente a proteínas plasmáticas. A fentanila é metabolizada no fígado em hidroxifentanil e norfentanil, com ação pela enzima CYP3A4 (citocromo P450 3A4). A preparação de fentanila transdérmica age entre seis e 12 horas após a administração. Uma vez que o adesivo é retirado, um reservatório subcutâneo do medicamento permanece, e o *clearance* ocorre em até 24 horas <sup>16</sup>.

A oxicodona pertence à classe do fenantreno e tem atividade em múltiplos receptores opioides incluindo o kappa. Sua biodisponibilidade oral é alta, com tempo de meia-vida de 2,5 a três horas, sendo metabolizada pela CYP2D6 <sup>16</sup>. Ademais, acredita-se que, em comparação com a codeína e a morfina, a oxicodona apresenta melhor perfil de segurança quando os pacientes já têm doenças cardiovasculares e diminuição da função renal <sup>20,21</sup>. Assim, recomenda-se cautela e monitoramento de possível toxicidade, principalmente em caso de insuficiência renal <sup>21</sup>.

A buprenorfina tem baixa biodisponibilidade oral, por ser retida em grande parte na primeira passagem pelo fígado. Em compensação, têm grande solubilidade lipídica, e também está disponível em preparações sublinguais e transdérmicas. É metabolizada primariamente pela CYP3A4 <sup>16</sup>. É um medicamento derivado da tebaína e cerca de 25 a 40 vezes mais potente do que a morfina. É considerada segura em pacientes com insuficiência renal <sup>21</sup>. Quando administrada por via transdérmica, há menor potencial para interações medicamentosas e efeitos adversos como depressão respiratória e imunossupressão <sup>21-24</sup>.

Discute-se que a oxicodona e buprenorfina poderiam ser utilizadas como primeira opção para o tratamento da dor crônica em idosos devido ao perfil de segurança <sup>18,21,25,26</sup>. Além disso apresentações transdérmicas da buprenorfina e fentanila são uma opção viável para pacientes que já estão recebendo terapia opioide de manutenção para dor crônica e são incapazes de tolerar um aumento adicional de morfina ou que são incapazes de deglutir opioides orais.

Dessa forma, o objetivo do presente relatório foi investigar qual a eficácia e segurança dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) em comparação com a morfina e a metadona para o tratamento de pacientes com dor crônica no âmbito do SUS.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As informações abaixo sobre os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) são descritas de acordo com as bulas dos medicamentos de referência, registradas na Anvisa <sup>27-29</sup>.

### Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da fentanila.

|             |             |
|-------------|-------------|
| <b>Tipo</b> | Medicamento |
|-------------|-------------|

| <b>Princípio ativo</b>                    | Fentanila (adesivo transdérmico)   |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
|---|--|---|--------------------------|--|------|------|---------|----|---|---------|----|--|--------------|-----|-----|----------|----|----|-----------|----|----|------------|---|---|------------|---|------------|---------|---|----|------------|----|---|---------|-----|-----|--------------|-----|------------------|----------|-----|-----|
| <b>Nome comercial</b>                     | Durogesic d-trans®   |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Apresentação</b>                       | Adesivo transdérmico de 2,1mg; 4,2 mg; 8,4 mg; 16,8mg (uso tópico)   |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Detentor do registro</b>               | Janssen-Cilag (112360027)  |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Fabricante</b>                         | Janssen-Cilag  |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Indicação aprovada</b>                 | Para o tratamento da dor crônica e da dor de difícil manejo que necessite de analgesia com opioides, que não pode ser tratada com combinações de paracetamol-opioides, analgésicos não-esteróides ou com opioides de curta duração. Indicado para adultos e crianças acima de 2 anos de idade  |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Tratamento da dor crônica (por câncer e não câncer, osteoartrite/musculoesquelética, dor neuropática e fibromialgia).  |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | <p>Os adesivos são projetados para liberar aproximadamente 12, 25, 50 e 100 mcg/h de fentanila base na circulação sistêmica, o que representa aproximadamente 0,3; 0,6; 1,2 e 2,4 mg por dia, respectivamente. A dose inicial apropriada de fentanila (adesivo transdérmico) deve ser baseada no histórico de administração de opioides dos pacientes. Existe medicamento suficiente em cada adesivo para durar 3 dias (72 horas). O adesivo deve ser trocado a cada três dias, na mesma hora do dia.</p> <p><b>Adultos</b></p> <p>- Pacientes tolerantes a opioides:<br/>Para converter pacientes tolerantes a opioides orais ou parenterais para fentanila (adesivo transdérmico), conferir as tabelas de conversão abaixo. Posteriormente, a posologia pode ser titulada para mais ou para menos, se necessário, em incrementos de 12 ou 25 mcg/h para atingir a menor dosagem apropriada de fentanila (adesivo transdérmico) dependendo da resposta e da necessidade de analgésicos suplementares.</p> <p>- Pacientes virgens de opioides:<br/>A experiência clínica com fentanila (adesivo transdérmico) é limitada em pacientes virgens de tratamento com opioides. Em circunstâncias nas quais a terapia com fentanila (adesivo transdérmico) seja considerada apropriada em pacientes virgens de tratamento com opioides, recomenda-se que esses pacientes sejam titulados com baixas doses de opioides de liberação imediata (por exemplo, morfina, hidromorfona, oxicodona, tramadol e codeína) para atingir a dosagem equianalgésica relativa a fentanila (adesivo transdérmico) a uma taxa de liberação de 12 ou 25 mcg/h. Os pacientes podem, então, ter seu tratamento convertido para fentanila 12 ou 25 mcg/h. Posteriormente, a dose pode ser aumentada ou diminuída se necessário, em incrementos de 12 mcg/h ou 25 mcg/h para atingir a menor dose apropriada de fentanila, dependendo da resposta e da necessidade de analgesia adicional.</p> <p><b>Tabela 1: Conversão de potência equianalgésica.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Nome do medicamento*</th> <th colspan="2">Dose equianalgésica (mg)</th> </tr> <tr> <th>IM**</th> <th>Oral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>morfina</td> <td>10</td> <td>60 (dose parenteral única ou intermitente para dor aguda)</td> </tr> <tr> <td>morfina</td> <td>10</td> <td>30 (doses parenterais repetidas para dor crônica)***</td> </tr> <tr> <td>hidromorfona</td> <td>1,5</td> <td>7,5</td> </tr> <tr> <td>metadona</td> <td>10</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>oxicodona</td> <td>15</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>levorfanol</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>oximorfona</td> <td>1</td> <td>10 (retal)</td> </tr> <tr> <td>heroína</td> <td>5</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>meperidina</td> <td>75</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>codeína</td> <td>120</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>buprenorfina</td> <td>0,4</td> <td>0,8 (sublingual)</td> </tr> <tr> <td>tramadol</td> <td>100</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table> | Nome do medicamento*                                      | Dose equianalgésica (mg) |  | IM** | Oral | morfina | 10 | 60 (dose parenteral única ou intermitente para dor aguda) | morfina | 10 | 30 (doses parenterais repetidas para dor crônica)*** | hidromorfona | 1,5 | 7,5 | metadona | 10 | 20 | oxicodona | 15 | 30 | levorfanol | 2 | 4 | oximorfona | 1 | 10 (retal) | heroína | 5 | 60 | meperidina | 75 | - | codeína | 120 | 200 | buprenorfina | 0,4 | 0,8 (sublingual) | tramadol | 100 | 120 |
| Nome do medicamento*                      | Dose equianalgésica (mg)   |   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
|   | IM**   | Oral  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| morfina                                   | 10   | 60 (dose parenteral única ou intermitente para dor aguda) |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| morfina                                   | 10   | 30 (doses parenterais repetidas para dor crônica)***      |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| hidromorfona                              | 1,5  | 7,5   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| metadona                                  | 10   | 20  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| oxicodona                                 | 15   | 30  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| levorfanol                                | 2  | 4   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| oximorfona                                | 1  | 10 (retal)  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| heroína                                   | 5  | 60  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| meperidina                                | 75   | -   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| codeína                                   | 120  | 200   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| buprenorfina                              | 0,4  | 0,8 (sublingual)  |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |
| tramadol                                  | 100  | 120   |                          |  |      |      |         |    |   |         |    |  |              |     |     |          |    |    |           |    |    |            |   |   |            |   |            |         |   |    |            |    |   |         |     |     |              |     |                  |          |     |     |



\* Calcular a dose anterior de analgésicos necessária nas 24 horas e converter estas doses em doses equianalgésicas orais de morfina. Todas as doses intramusculares (IM) ou orais desta tabela são consideradas equivalentes a 10 mg de morfina IM para o efeito analgésico.

\*\* Baseado em estudos com dose única nos quais uma dose intramuscular de cada medicamento listado foi comparada com morfina para estabelecer a potência relativa. As doses orais são aquelas recomendadas quando da passagem da via parenteral para a via oral.

\*\*\* A taxa de potência OR/IM de morfina é embasada na experiência clínica em pacientes com dor crônica.

Fonte: Bula de medicamento: Durogesic® D-Trans <sup>30</sup>.

**Tabela 2: Dose de inicial recomendada de fentanila (adesivo transdérmico), com base na dose diária oral de morfina.**

| Dose oral de morfina / 24 h (mg/dia) | Dose de fentanila (adesivo transdérmico) (mcg/hora) |
|--------------------------------------|---|
| < 90                                 | 12  |
| 90 - 134 (adultos)                   | 25  |
| 135-224                              | 50  |
| 225-314                              | 75  |
| 315-404                              | 100   |
| 405-494                              | 125   |
| 495-584                              | 150   |
| 585-674                              | 175   |
| 675-764                              | 200   |
| 765-854                              | 225   |
| 855-944                              | 250   |
| 945-1034                             | 275   |
| 1035-1124                            | 300   |

Fonte: Bula de medicamento: Durogesic® D-Trans <sup>30</sup>.

- Titulação das doses e tratamento de manutenção

O adesivo de 12 mcg/h que equivale a cerca de 45 mg de morfina oral/dia. A dose real de fentanila liberada é 12,5 mcg/h. Após um aumento na dose, pode levar até 6 dias para o paciente atingir o equilíbrio na nova dose.

-Crianças

Fentanila (adesivo transdérmico) deve ser administrado apenas em pacientes pediátricos tolerantes a opioides que já estejam recebendo o equivalente a pelo menos 30 mg de morfina oral ao dia. Para converter pacientes pediátricos de opioide oral ou parenteral para fentanila (adesivo transdérmico), conforme a Tabela 2 e a Tabela 3.

**Tabela 3: Dose inicial recomendada de fentanila (adesivo transdérmico) para crianças entre 2 e 16 anos, com base na dose diária oral de morfina.**

| Dose oral de morfina / 24 h (mg/dia) | Dose de fentanila (adesivo transdérmico) (mcg/hora)* |
|--------------------------------------|--|
| 90 - 44                              | 12   |
| 45 - 134                             | 25   |

\* A conversão para doses de fentanila (adesivo transdérmico) maiores que 25 mcg/h é a mesma para pacientes adultos e pediátricos.

Fonte: Bula de medicamento: Durogesic® D-Trans <sup>30</sup>.

- Interrupção de fentanila (adesivo transdérmico)

Se a interrupção de fentanila for necessária, a substituição por outros opioides deve ser gradual, iniciando com uma dose baixa e aumentando lentamente. Pois, os níveis de fentanila caem gradativamente após a remoção do adesivo, levando 20 horas ou mais para que as concentrações séricas de fentanila caiam em 50%.

| <b>Preços unitários</b>   | <p><b>Quadro 3: Valor unitário da oxicodeona de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 432 874 465">APRESENTAÇÃO</th> <th data-bbox="903 432 1161 510">Preço unitário na base BPS (compras públicas)<sup>1</sup></th> <th data-bbox="1193 432 1449 521">Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG)<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 528 874 589">FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 2,1 MG. Libera 0,3 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO</td> <td data-bbox="979 544 1082 573">R\$ 30,25</td> <td data-bbox="1289 544 1353 573">25,82</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 595 874 656">FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 4,2MG. Libera 0,6 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO</td> <td data-bbox="979 611 1082 640">R\$ 46,67</td> <td data-bbox="1289 611 1353 640">48,22</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 663 874 723">FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 8,4 MG. Libera 1,2 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO</td> <td data-bbox="979 678 1082 707">R\$ 85,58</td> <td data-bbox="1289 678 1353 707">90,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 730 874 786">FENTANILA, APRESENTAÇÃO:16,8MG. Libera 2,4 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO</td> <td data-bbox="979 745 1082 775">R\$ 149,06</td> <td data-bbox="1289 745 1353 775">156,01</td> </tr> </tbody> </table>  | APRESENTAÇÃO  | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>1</sup> | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>2</sup> | FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 2,1 MG. Libera 0,3 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 30,25 | 25,82 | FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 4,2MG. Libera 0,6 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 46,67 | 48,22 | FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 8,4 MG. Libera 1,2 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 85,58 | 90,04 | FENTANILA, APRESENTAÇÃO:16,8MG. Libera 2,4 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 149,06 | 156,01 |
|---|--|---|--|---|---|-----------|-------|--|-----------|-------|---|-----------|-------|--|------------|--------|
| APRESENTAÇÃO  | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>1</sup>   | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>2</sup> |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 2,1 MG. Libera 0,3 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 30,25  | 25,82   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 4,2MG. Libera 0,6 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO  | R\$ 46,67  | 48,22   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 8,4 MG. Libera 1,2 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 85,58  | 90,04   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO:16,8MG. Libera 2,4 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO  | R\$ 149,06   | 156,01  |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| <b>Patente</b>  | <p>Por meio de busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), em 22 de dezembro de 2020, verificou-se a patente protegida no Brasil, sob o número BR 12 2020 000247 6 A2, com vigência até 23/07/2027<sup>31</sup>.</p>   |   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| <b>Contraindicações</b>   | <p>É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à fentanila ou aos adesivos presentes no sistema terapêutico. Contraindicado para o tratamento da dor aguda ou da dor pós-operatória, pois não permite ajuste de dose durante uso em curto período e porque pode ocorrer hipoventilação grave ou de risco à vida.</p> <p>É contraindicado em pacientes com depressão respiratória significativa. Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.</p>  |   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |
| <b>Cuidados e Precauções</b>  | <p>Os pacientes que apresentarem reações adversas graves devem ser monitorados por pelo menos 24 horas ou mais após a remoção do Durogesic® D-Trans, conforme os sintomas clínicos se apresentarem, pois, as concentrações séricas de fentanila diminuem progressivamente e são reduzidas em aproximadamente 50%, 20 a 27 horas mais tarde.</p> <p><u>Estados virgens de tratamento com opioides e não tolerantes a opioides</u></p> <p>O uso do sistema transdérmico Durogesic® D-Trans em pacientes sem tratamento prévio com opioides tem sido associado a casos muito raros de depressão respiratória significativa e/ou fatalidade quando usado como primeiro tratamento com opioides. É recomendado que Durogesic® D-Trans seja usado em pacientes que tenham demonstrado tolerância a opioides.</p> <p><u>Depressão respiratória e Doença pulmonar crônica</u></p> <p>Como com todos os opioides potentes, alguns pacientes podem apresentar depressão respiratória significativa com Durogesic® D-Trans, devendo os pacientes ser observados para estes efeitos. Durogesic® D-Trans pode causar reações adversas mais severas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras doenças pulmonares, podendo reduzir os movimentos respiratórios e aumentar a resistência das vias aéreas.</p> <p><u>Dependência e potencial para abuso</u></p> <p>Tolerância e dependência física e psicológica podem aparecer após administração repetida de opioides. Condições do Sistema Nervoso Central, incluindo aumento da pressão intracraniana</p> <p>Durogesic® D-Trans deve ser usado com cautela em pacientes que podem estar particularmente suscetíveis aos efeitos intracranianos da retenção de CO<sub>2</sub>, tais como aqueles com evidências de</p> |   |  |   |   |           |       |  |           |       |   |           |       |  |            |        |

<sup>1</sup> Menor preço de compra obtido na Base BPS, para compras públicas administrativas, no período entre 22-10-2019 a 22/04/2021.

<sup>2</sup> Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela publicada em 03/03/2021.

|                         |   |
|-------------------------|---|
|                         | <p>aumento da pressão intracraniana, distúrbio da consciência, coma, ou com tumores cerebrais.</p> <p><u><i>Doença cardíaca, Insuficiência hepática e renal</i></u></p> <p>A fentanila pode produzir bradicardia e deve ser, portanto, administrada com cuidado a pacientes com bradiarritmias. Se pacientes com insuficiência hepática receberem Durogesic® D-Trans, eles devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose de Durogesic® D-Trans reduzida, se necessário. Se pacientes com disfunção renal receberem Durogesic® D-Trans, eles devem ser observados cuidadosamente para sinais de toxicidade da fentanila e a dose reduzida, se necessário.</p> <p><u><i>Febre/Aplicação de calor externo</i></u></p> <p>Pacientes com febre devem ser monitorados para os efeitos colaterais dos opioides e a dose de Durogesic® D-Trans deve ser ajustada se necessário. Existe um potencial para o aumento da liberação de fentanila do sistema dependente da temperatura, resultando em uma possível superdose e morte. Todos os pacientes devem ser advertidos para evitarem a exposição do local da aplicação do Durogesic® D-Trans a fontes diretas de calor externo.</p> <p><u><i>Síndrome serotoninérgica</i></u></p> <p>Recomenda-se cautela quando Durogesic® D-Trans for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos. Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com Durogesic® D-Trans deve ser interrompido.</p> <p><u><i>Uso em idosos</i></u></p> <p>Se pacientes idosos receberem Durogesic® D-Trans, esses devem ser cuidadosamente observados quanto aos sinais de toxicidade da fentanila e a dose reduzida, se necessário.</p> <p><u><i>Trato gastrintestinal</i></u></p> <p>Os pacientes devem ser aconselhados sobre as medidas para prevenir constipação e deve ser considerado o uso profilático de laxativos. Deve-se ter cuidado em especial em pacientes com constipação crônica. Se há suspeita ou presença de íleo paralítico, o tratamento com Durogesic® D-Trans deve ser interrompido.</p> <p><u><i>Hiperalgesia induzida por opioide (HIO)</i></u></p> <p>Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.</p> <p><u><i>Gravidez e Lactação</i></u></p> <p>Não existem dados adequados com o uso de Durogesic® D-Trans em gestantes. Durogesic® D-Trans não deve ser usado durante a gravidez exceto se claramente necessário (categoria C). O uso de Durogesic® D-Trans durante o parto não é recomendado, pois a fentanila atravessa a placenta, o uso de Durogesic® D-Trans durante o parto poderá resultar em depressão respiratória em recém-nascidos. A fentanila é excretada no leite humano e pode causar sedação/depressão respiratória em lactentes. Portanto, não é recomendado para uso em lactantes.</p> <p>Este medicamento pode causar <i>doping</i>.</p> |
| <b>Eventos adversos</b> | <p>Os mais frequentes (incidência &gt;1/10) são: Distúrbios psiquiátricos: insônia; Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, tontura, cefaleia; Distúrbios gastrintestinais: náusea, vômito.</p> <p>Reação comum (incidência &gt; 1/100 e ≤ 1/10): Distúrbios do metabolismo e da nutrição: anorexia; Distúrbios psiquiátricos: depressão; Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem; Distúrbios cardíacos: palpitações; Distúrbios gastrintestinais: constipação, dor abdominal superior, boca seca; Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: hiper-hidrose, prurido, erupção cutânea; Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: espasmos musculares; Distúrbios gerais e condições no local da aplicação: fadiga, sensação de frio, mal-estar, astenia, edema periférico; Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, estado de confusão; Distúrbios do sistema nervoso: tremor, parestesia; Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dor abdominal; Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eritema; Distúrbio renal e urinário: retenção urinária.</p>   |

Fonte: Bula do medicamento Durogesic® D-Trans (fentanila), registrada na Anvisa<sup>29</sup>.

**Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da oxicodona.**

| <b>Tipo</b>                               | Medicamento  |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
|---|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------|---|---|---------|------|---|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-----|---|--------------|---|----|
| <b>Princípio ativo</b>                    | Cloridrato de oxicodona  |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Nome comercial</b>                     | Oxycontin®   |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Apresentação</b>                       | Comprimido Revestido de Liberação Prolongada 10mg, 20mg e 40mg   |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Detentor do registro</b>               | Mundipharma Brasil Produtos Médicos E Farmacêuticos LTDA   |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Fabricante</b>                         | Purdue Pharmaceuticals L.P. Wilson - Estados Unidos da América   |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Indicação aprovada</b>                 | Para o tratamento de dores moderadas a severas, quando é necessária a administração contínua de um analgésico, 24 horas por dia, por período de tempo prolongado. O tratamento de cada paciente deve ser individualizado, para fazer parte de um plano adequado de manejo da dor, iniciando a terapia com oxicodona depois da utilização de analgésicos não-opioides, tais como anti-inflamatórios não-esteroides, e paracetamol. Somente é indicado para uso pós-operatório se o paciente tiver recebido a droga antes do procedimento cirúrgico, ou quando se prevê que a dor pós-operatória será moderada a severa e perdurará por período de tempo prolongado. Indicado para o uso somente em adultos.   |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Tratamento da dor crônica (por câncer e não câncer, osteoartrite/musculoesquelética, dor neuropática e fibromialgia).  |                                      |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | <p>A natureza da liberação prolongada da formulação permite que OXYCONTIN® comprimidos seja administrado cada 12 horas. Embora a dosagem simétrica (doses matinais e vespertinas iguais) a cada 12 horas seja adequada para a maioria dos pacientes, alguns deles poderão beneficiar-se de uma dosagem assimétrica (com a dose da manhã diferindo da dose da tarde), ajustada ao caso. Normalmente é adequado o tratamento com um único opioide, usando-se terapia de 24 horas.</p> <p><i>Pacientes que ainda não estejam utilizando opioides:</i> os ensaios clínicos demonstraram que em tais pacientes a terapia analgésica poderá ser iniciada com OXYCONTIN®. Para a maioria dos pacientes nessa categoria, uma dose inicial razoável consistiria em 10 mg a cada 12 horas. Caso esteja sendo administrado um analgésico não-opioide (aspirina, paracetamol ou uma droga anti-inflamatória não-esteróide), este não-opioide poderá ser continuado concomitantemente ao tratamento com oxicodona. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYCONTIN® tenha que ser aumentada. Pacientes tratados com terapia opioide: se o paciente já estiver recebendo medicamentos contendo opioides antes da terapia com OXYCONTIN®, a dose diária total (24 horas) dos outros opioides deverá ser determinada da seguinte forma:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Utilizando os fatores de conversão da <i>Tabela 4</i>, multiplicar as doses (em mg/dia) dos opioides prévios pelo respectivo fator, obtendo-se assim a dose diária total equivalente em termos de oxicodona.</li> <li>2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYCONTIN® a ser administrada 2 vezes ao dia (cada 12 horas).</li> <li>3. Ajustando para baixo, calcular a dosagem correta em termos das potências existentes de comprimidos de OXYCONTIN® (10 mg, 20 mg ou 40 mg).</li> <li>4. Ao iniciar a terapia com OXYCONTIN® comprimidos descontinuar dentro de 24 horas a administração de todos os outros medicamentos opioides.</li> </ol> <p>É provável que nenhuma conversão fixa se revele satisfatória para a totalidade dos pacientes, especialmente com os que já estejam recebendo altas doses de opioides. As dosagens recomendadas na Tabela 2 representam somente um ponto de partida, sendo necessárias cuidadosas observações e frequentes titulações, a fim de garantir que os pacientes cheguem a uma nova terapia estável.</p> <p><b>Tabela 4: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxicodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxicodona oral).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Opioide prévio</th> <th>Fator para opioide prévio oral</th> <th>Fator para opioide prévio parenteral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oxicodona</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Codeína</td> <td>0,15</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fentanil transdérmico</td> <td>veja abaixo</td> <td>veja abaixo</td> </tr> <tr> <td>Hidrocodona</td> <td>0,9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hidromorfona</td> <td>4</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table> | Opioide prévio                       | Fator para opioide prévio oral | Fator para opioide prévio parenteral | Oxicodona | 1 | - | Codeína | 0,15 | - | Fentanil transdérmico | veja abaixo | veja abaixo | Hidrocodona | 0,9 | - | Hidromorfona | 4 | 20 |
| Opioide prévio                            | Fator para opioide prévio oral   | Fator para opioide prévio parenteral |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| Oxicodona                                 | 1  | -                                    |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| Codeína                                   | 0,15   | -                                    |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| Fentanil transdérmico                     | veja abaixo  | veja abaixo                          |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| Hidrocodona                               | 0,9  | -                                    |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |
| Hidromorfona                              | 4  | 20                                   |                                |                                      |           |   |   |         |      |   |                       |             |             |             |     |   |              |   |    |

|            |     |     |
|------------|-----|-----|
| Levofarnol | 7,5 | 15  |
| Meperidina | 0,1 | 0,4 |
| Metadona   | 1,5 | 3   |
| Morfina    | 0,5 | 1,5 |

\* Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxícodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses de morfina parenteral, deve-se usar um fator de conversão igual a 1,5.

**Conversão de fentanil transdérmico:** para comprimidos de OXYCONTIN®: 18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYCONTIN®. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYCONTIN®. Deve-se manter vigilância estrita sobre o paciente, com referência à titulação precoce, já que a experiência clínica com esta conversão é muito limitada.

**Manejo de prováveis reações adversas com opioides:** a maioria dos pacientes tratados com opioides - especialmente pacientes que nunca utilizaram opioides anteriormente - sofrerá reações adversas. As reações adversas causadas pelo OXYCONTIN® comprimidos são frequentemente transitórias, mas poderão necessitar de avaliação e manejo. A constipação, reação adversa muito comum, deve ser tratada profilaticamente, com um laxante estimulante e/ou um amaciante de fezes. Habitualmente, os pacientes não se tornam tolerantes aos efeitos constipantes dos opioides. Outras reações adversas dos opioides, tais como a sedação e as náuseas, são geralmente autolimitadas, e frequentemente não persistem além dos primeiros dias. Caso as náuseas persistam de forma inaceitável ao paciente, deve-se considerar o tratamento com antieméticos ou outras medidas capazes de aliviar esses sintomas. Às vezes, os pacientes tratados com OXYCONTIN® notam a passagem de uma matriz de comprimido, intacta, nas fezes ou via colostomia. Essas matrizes contêm pouca ou nenhuma oxícodona residual e, portanto, não têm importância clínica.

**Individualização da dose:** uma vez iniciada a terapia, devem-se avaliar frequentemente o alívio da dor e os outros efeitos dos opioides. As doses dos pacientes devem ser fixadas de forma a produzirem efeito adequado (geralmente dor leve ou ausente, com a administração regular de, no máximo, 2 doses de analgesia suplementar durante 24 horas). Uma vez que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas em aproximadamente 24 a 36 horas, a dose poderá ser ajustada a cada 1 ou 2 dias. O mais adequado é aumentar a dose administrada a cada 12 horas, e não a frequência da dosagem, pois não existem informações clínicas sobre intervalos entre administrações menores que 12 horas. A dose diária total de oxícodona em uso poderá ser elevada em 25% a 50% em cada aumento de dose. Em caso de sinais de reações adversas excessivas relacionadas ao opioide, a próxima dose poderá ser reduzida. Se, por sua vez, esse ajuste levar a uma analgesia inadequada, poderá se administrar uma dose suplementar de oxícodona de liberação imediata. Alternativamente, podem-se utilizar adjuvantes analgésicos não-opioides. Devem ser efetuados os ajustes de dose necessários para obter o equilíbrio adequado entre o alívio da dor e as reações adversas relacionadas ao opioide. Caso ocorram reações adversas significativas antes de se chegar à meta terapêutica (dor leve ou nenhuma dor), tais eventos deverão ser tratados de forma agressiva. Uma vez controladas as reações adversas, deve-se continuar com a titulação ascendente, até a obtenção de um nível aceitável de controle da dor. Durante as fases de mudanças nas necessidades analgésicas - inclusive a titulação inicial - recomenda-se manter frequentes contatos entre o médico, os outros membros da equipe médica, o paciente e sua família.

**Analgesia suplementar:** é possível que a maioria dos pacientes que recebem terapia 24 horas por dia com opioides de liberação controlada precise ter à sua disposição medicamentos de liberação imediata tipo "resgate". Estes medicamentos devem estar disponíveis para lidar com exacerbações da dor ou para prevenir a dor que ocorre previsivelmente durante certas atividades do paciente (dor incidental).

**Manutenção da terapia:** o objetivo da fase de titulação é determinar a dose necessária para analgesia durante as 12 horas, a qual é específica para o paciente, e que manterá uma analgesia adequada com efeitos colaterais aceitáveis durante todo o tempo necessário para o alívio da dor. Se a dor surgir novamente, a dose poderá ser aumentada, a fim de restabelecer o controle da dor. Durante a terapia crônica - especialmente em casos de síndromes de dor não-oncológicas - a necessidade contínua de terapia opioide durante 24 horas deverá ser reconfirmada periodicamente (isto é, cada 6 a 12 meses), conforme apropriado a cada caso. Suspensão da terapia: quando o paciente não mais necessitar de terapia com OXYCONTIN®, as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência. Conversão de comprimidos de OXYCONTIN® para opioides parenterais: a fim de evitar

|  | <p>superdose, devem-se usar índices de conversão de dose conservadores. Pacientes com comprometimento renal ou hepático: A dose inicial deve seguir uma estratégia conservadora nesses pacientes. A dose inicial recomendada para adultos deve ser reduzida a 50% (por exemplo, uma dose total diária oral de 10 mg em pacientes que ainda não utilizaram opioides), e a titulação de dose para adequado controle da dor deve ser realizado de acordo com a situação clínica do paciente.</p>   |   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
|--|---|---|--|---|--|----------|----------|--|----------|-----------|--|----------|-----------|
| <p><b>Preços unitários</b></p>                                       | <p><b>Quadro 5: Valor unitário da oxicodeona de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED).</b></p> <table border="1" data-bbox="339 443 1493 757"> <thead> <tr> <th>APRESENTAÇÃO</th> <th>Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>3</sup></th> <th>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG)<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oxicodeona, 10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28</td> <td>R\$ 5,26</td> <td>R\$ 6,10</td> </tr> <tr> <td>Oxicodeona, 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28</td> <td>R\$ 5,60</td> <td>R\$ 10,94</td> </tr> <tr> <td>Oxicodeona, 40 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28</td> <td>R\$18,40</td> <td>R\$ 18,62</td> </tr> </tbody> </table>   | APRESENTAÇÃO  | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>3</sup> | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>4</sup> | Oxicodeona, 10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$ 5,26 | R\$ 6,10 | Oxicodeona, 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$ 5,60 | R\$ 10,94 | Oxicodeona, 40 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$18,40 | R\$ 18,62 |
| APRESENTAÇÃO   | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>3</sup>  | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>4</sup> |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| Oxicodeona, 10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$ 5,26  | R\$ 6,10  |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| Oxicodeona, 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$ 5,60  | R\$ 10,94   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| Oxicodeona, 40 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28 | R\$18,40  | R\$ 18,62   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| <p><b>Patente</b></p>  | <p>Esse medicamento não se encontra sob patente.</p>  |   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| <p><b>Contraindicações</b></p>                                       | <p>É contraindicado nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxicodeona, ou a qualquer um dos excipientes da formulação;</li> <li>• Em situações nas quais os opioides são contraindicados:</li> <li>• Pacientes com asma brônquica severa;</li> <li>• Pacientes com significativa depressão respiratória, com hipóxia e/ou hipercapnia;</li> <li>• Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica severa;</li> <li>• Pacientes com cor pulmonale;</li> <li>• Pacientes acometidos ou que apresentem suspeita de íleo parálitico.</li> </ul> <p>Categoria de risco na gravidez: B</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p>   |   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |
| <p><b>Cuidados e Precauções</b></p>                                  | <p>OXYCONTIN® destina-se à utilização em pacientes que requerem terapia oral com um analgésico opioide. Como ocorre com qualquer analgésico opioide, é necessário ajuste de doses de forma individual em cada paciente.</p> <p>A seleção de pacientes para o tratamento com OXYCONTIN® deve reger-se pelos mesmos princípios de uso de analgésicos opioides similares, de liberação prolongada. Os analgésicos opioides, administrados de acordo com um programa de dose fixa, têm índice terapêutico estreito em certas populações de pacientes, especialmente quando combinado a outras drogas; devem ser reservados aos casos nos quais os benefícios da analgesia opioide excedam os riscos conhecidos de depressão respiratória, estado mental alterado, e hipotensão postural. Os médicos devem individualizar o tratamento em cada caso, usando analgésicos não opioides, opioides tipo “se necessário” e/ou produtos combinados, além de terapia opioide crônica com drogas tais como o cloridrato de oxicodeona, em um plano progressivo de manejo da dor, conforme delineado por entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Agência de Diretrizes para os Cuidados à Saúde e Pesquisa, e a Sociedade Americana da Dor.</p> <p>A segurança e eficácia da oxicodeona em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.</p> <p>Depressão respiratória: a depressão respiratória representa o principal risco de todos medicamentos com ação agonista opioide.</p> |   |  |   |  |          |          |  |          |           |  |          |           |

<sup>3</sup> Menor preço de compra obtido na Base BPS, para compras públicas administrativas, no período entre 22-10-2019 a 22/04/2021.

<sup>4</sup> Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 08/12/2020.

#### Outras condições:

Deve-se ter cautela ao se prescrever oxicodona a pacientes idosos debilitados; pacientes com função pulmonar severamente comprometida; pacientes com função renal ou hepática comprometida; pacientes com mixedema, hipotireoidismo, doença de Addison, hipertrofia prostática, alcoolismo, psicose tóxica, delirium tremens, pancreatite, hipotensão, lesão craniana (devido ao risco de aumento da pressão intracraniana) ou pacientes que estejam utilizando medicamentos benzodiazepínicos, outros depressores do sistema nervoso central (incluindo álcool) ou inibidores da MAO.

Tolerância e dependência: Com o uso crônico, os pacientes podem desenvolver tolerância à oxicodona, podendo ser necessário aumento progressivo de dose para manutenção do controle da dor. O uso prolongado deste medicamento pode levar à dependência física e pode ocorrer síndrome de retirada caso o tratamento seja interrompido abruptamente. Quando o paciente não necessitar mais do tratamento com oxicodona, é recomendável que a dose seja reduzida gradativamente, de modo a prevenir a ocorrência de sintomas da síndrome de retirada (abstinência).

A síndrome de abstinência caracteriza-se pelos seguintes sintomas: inquietude; lacrimejamento; rinorreia; bocejamento; transpiração; calafrios; mialgia; e midríase. Outros sintomas também podem surgir, tais como: irritabilidade; ansiedade; dor nas costas; dor articular; fraqueza; cólicas abdominais; insônia; náuseas; anorexia; vômitos; diarreia; ou elevações na pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca.

A oxicodona possui um perfil de abuso similar ao de outros agonistas opioides fortes. A oxicodona pode ser utilizada de forma indevida por pacientes com tendência a vícios. Existe potencial de desenvolvimento de dependência psicológica a analgésicos opioides, incluindo oxicodona. OXYCONTIN® deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool e drogas.

Em altas doses, pode ocorrer hiperalgesia, sem resposta a aumento adicional na dose de oxicodona. Uma redução na dose de oxicodona ou troca do opioide pode ser necessária.

Convulsões: A oxicodona, assim como todos opioides, pode agravar as convulsões em pacientes com transtornos convulsivos.

Pessoas com dificuldade de deglutição: OXYCONTIN® não deve ser diluído ou umedecido antes de ser colocado na boca, e deve-se tomar um comprimido por vez, com água suficiente para garantir a imediata deglutição deste.

Deve-se ter especial cautela ao se prescrever OXYCONTIN® a pacientes que apresentem dificuldade de deglutição ou que apresentem distúrbios gastrointestinais que possam predispor à obstrução.

Utilização em doenças do trato gastrointestinal: Pacientes com distúrbios de trato gastrointestinal, tais como câncer de esôfago ou câncer de cólon, com lúmen gastrointestinal reduzido apresentam maior risco de desenvolverem complicações (obstrução intestinal, ou exacerbação de diverticulite, situações que podem requerer intervenção médica para remoção do comprimido).

Utilização em doenças do trato pancreático/biliar: a oxicodona pode causar espasmo do esfíncter de Oddi, devendo ser usada com cautela em pacientes com doenças do trato biliar, inclusive pancreatite aguda. Os opioides, inclusive a oxicodona, podem elevar o nível de amilase sérica.

Abdômen agudo: Em pacientes com quadros de abdômen agudo, a administração de qualquer analgésico opioide, dentre eles a oxicodona, pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico.

Utilização no pré e pós-operatório: não é aconselhável a utilização para uso pré-operatório nem no manejo da dor no período pós-cirúrgico imediato (nas primeiras 12 a 24 horas após a cirurgia).

Quanto aos pacientes que já estavam recebendo comprimidos de OXYCONTIN® como parte de uma terapia analgésica estabelecida, pode-se manter com segurança a administração do fármaco, contanto que tenham sido feitos os ajustes de dose necessários, levando em consideração fatores tais como o procedimento, as outras drogas administradas, e as alterações fisiológicas temporárias provocadas pela própria intervenção cirúrgica (veja as seções 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

#### Efeitos no sistema endócrino

Os opioides, assim como a oxicodona, podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e redução no cortisol e testosterona plasmáticos. Devido a essas alterações hormonais, sintomas clínicos podem se manifestar.

#### Gravidez e lactação

A oxicodona atravessa a barreira placentária e pode ser encontrado no leite materno.

Recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão

respiratória e/ou outros sintomas de abstinência, após nascimento ou durante a lactação. Podem ocorrer sintomas de abstinência em lactentes, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe. OXYCONTIN® não é recomendado para uso em mulheres imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que o uso de opioides orais pelas mães pode causar depressão respiratória nos recém-nascidos.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Este medicamento pode causar *doping*.

| Eventos adversos                          | Tabela 5: Reações adversas classificadas por sistema corpóreo e sua incidência. |                                 |  |
|---|---|---------------------------------|--|
|   | Sistema corpóreo  | Muito comum (incidência ≥ 1/10) | Comum (incidência ≥ 1/100 a < 1/10)  |
| Metabolismo e nutricional<br>Psiquiátrico |   |                                 | Diminuição do apetite<br>Ansiedade, confusão, insônia, nervosismo, pensamento anormal, depressão |
| Sistema nervoso                           |   | Tontura, cefaleia, sonolência   | Tremor, letargia   |
| Respiratório, torácico e mediastinal      |   |                                 | Dispneia   |
| Gastrointestinal                          |   | Constipação, náusea, vômito     | Dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia  |
| Pele e tecido subcutâneo                  |   | Prurido                         | Hiperidrose, <i>rash</i>   |
| Gerais e local de administração           |   |                                 | Astenia, fadiga  |

Fonte: Bula do medicamento Oxycotin® (oxicodona), registrada na Anvisa <sup>28</sup>.

#### Quadro 6: Ficha com a descrição técnica da buprenorfina.

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Tipo</b>                 | Medicamento  |
| <b>Princípio ativo</b>      | Buprenorfina   |
| <b>Nome comercial</b>       | Restiva®   |
| <b>Apresentação</b>         | Adesivo transdérmico 5 mg, 10 mg e 20 mg   |
| <b>Detentor do registro</b> | Mundipharma Brasil Produtos Médicos E Farmacêuticos LTDA   |
| <b>Fabricante</b>           | LTS – Lohmann Therapie System e A.G. Andernach - Alemanha  |
| <b>Indicação aprovada</b>   | Para o tratamento de dor moderada a forte intensidade (quando é necessária terapia contínua com opioide para obter analgesia adequada). Indicado para o uso em adultos apenas. |
| <b>Indicação proposta</b>   | Tratamento da dor crônica (por câncer e não câncer, osteoartrite/musculoesquelética, dor neuropática e fibromialgia).  |





## Posologia e Forma de Administração

Restiva® deve ser aplicado na pele não irritada e intacta, na parte externa superior do braço, na região superior do tórax, superior das costas ou no lado do tórax. Restiva® deve ser aplicado em um local da pele sem pelos ou quase sem pelos. Se necessário, os pelos devem ser cortados com tesoura e não depilados ou raspados.

O local da aplicação deve ser alternado se o adesivo for reaplicado ou adicionado. O local de aplicação pode ser repetido após intervalo de pelo menos 3 semanas.

O local da aplicação deve ser limpo apenas com água limpa. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado.

Uma vez que não foram estudadas possíveis interferências de protetores solares, soluções, cremes e outros produtos no desempenho do medicamento, durante o tratamento com Restiva®, os pacientes devem evitar o uso destes produtos na área em que o adesivo será aplicado.

O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias. Restiva® deve ser aplicado imediatamente após a abertura do sachê.

Após a remoção do revestimento de liberação, o adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão durante aproximadamente 30 segundos, certificando-se que o contato é completo, especialmente ao redor das bordas. Se as bordas do adesivo começarem a se soltar, estas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. Banho, ducha ou natação não devem afetar o adesivo. Se um adesivo cair, um novo deve ser aplicado.

Durante o tratamento com Restiva®, os pacientes devem ser aconselhados a evitar exposição do local de aplicação a fontes de calor externas, tais como almofadas de aquecimento, cobertores elétricos, lâmpadas de aquecimento, etc, já que pode ocorrer aumento na absorção da buprenorfina, que pode levar a um aumento na incidência de eventos adversos relacionados a opioides. Os efeitos de uso de Restiva® em banheiras quentes e sauna não foram estudados.

Ao trocar o adesivo, os pacientes devem ser instruídos a remover o adesivo utilizado, dobrando este sobre si mesmo (unindo os lados do adesivo) e descartando com segurança, fora do alcance de crianças.

### Posologia

Para uso transdérmico por 7 dias.

Cada adesivo transdérmico de 5 mg libera 5 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm<sup>2</sup>.

Cada adesivo transdérmico de 10 mg libera 10 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 12,50 cm<sup>2</sup>.

Cada adesivo transdérmico de 20 mg libera 20 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 25 cm<sup>2</sup>.

### Adultos

A menor dose de Restiva®, 5 mg, deve ser usada como a dose inicial em todos os pacientes. Deve-se considerar o histórico prévio com opioides, incluindo tolerância a opioide, se houver alguma, bem como condição geral atual e estado médico do paciente.

### Titulação

Durante o início, titulação e ao longo do tratamento com Restiva®, os pacientes podem continuar com as doses recomendadas usuais de AINEs ou paracetamol conforme a necessidade.

A dose de Restiva® não deve ser aumentada em intervalos menores que 3 dias, tempo necessário para que os níveis no estado de equilíbrio (*steady state*) sejam atingidos. Alterações na dosagem de Restiva® podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade de analgesia suplementar e a resposta do paciente ao medicamento.

Para aumentar a dose, o adesivo que estiver sendo usado no momento deve ser retirado e um adesivo de concentração maior de Restiva® ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da concentração destes.

A titulação deve continuar a cada 3-7 dias, até que a analgesia adequada seja alcançada.

Se o alívio adequado da dor não for alcançado com Restiva®, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser convertido para um regime de analgesia apropriado conforme determinado pelo médico.

Conversão de opioide ou medicamentos de combinações de proporção opioide/não-opioide:

Restiva® pode ser usado como uma alternativa a outros opioides, devendo-se utilizar as tabelas de conversão de opioides para a realização da troca.

Idosos: Não é necessário ajuste de dosagem no idoso.

|  | <p><b>Crianças:</b> A segurança e eficácia de Restiva® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.</p> <p><b>Insuficiência renal:</b> Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.</p> <p><b>Insuficiência hepática:</b> Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, não é necessário ajuste de dose de Restiva®. Pacientes com insuficiência hepática grave podem acumular buprenorfina durante o tratamento com Restiva®. Deve-se considerar terapia alternativa e Restiva® deve ser usado com cautela neste caso.</p> <p><b>Descontinuação:</b> Após a remoção de um adesivo de Restiva®, as concentrações séricas diminuem gradativamente. Isto deve ser considerado quando a terapia com Restiva® for seguida por tratamento com outros opioides. Como uma regra geral, um opioide subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas após a remoção de um adesivo Restiva®. Este medicamento não deve ser cortado.</p>  |   |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
|--|---|---|--|---|---|-----------|----------|---|------|----------|--|-----------|----------|--|------|----------|--|-----------|----------|--|-------|----------|
| <p><b>Preços unitários</b></p>             | <p><b>Quadro 7: Valor unitário da buprenorfina de acordo com o banco de preços em saúde e câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>APRESENTAÇÃO</th> <th>Preço unitário na base BPS (compras públicas)<sup>5</sup></th> <th>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG)<sup>6</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 2</td> <td>R\$ 31,62</td> <td>R\$33,16</td> </tr> <tr> <td>Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 4</td> <td>----</td> <td>R\$31,77</td> </tr> <tr> <td>Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 2</td> <td>R\$ 42,37</td> <td>R\$42,20</td> </tr> <tr> <td>Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 4</td> <td>----</td> <td>R\$40,44</td> </tr> <tr> <td>Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 2</td> <td>R\$ 63,71</td> <td>R\$63,45</td> </tr> <tr> <td>Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 4</td> <td>-----</td> <td>R\$60,81</td> </tr> </tbody> </table>  | APRESENTAÇÃO  | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>5</sup> | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>6</sup> | Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 2 | R\$ 31,62 | R\$33,16 | Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 4 | ---- | R\$31,77 | Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 2 | R\$ 42,37 | R\$42,20 | Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 4 | ---- | R\$40,44 | Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 2 | R\$ 63,71 | R\$63,45 | Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 4 | ----- | R\$60,81 |
| APRESENTAÇÃO                               | Preço unitário na base BPS (compras públicas) <sup>5</sup>  | Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>6</sup> |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 2  | R\$ 31,62   | R\$33,16  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 5 MG ADES TRANSD CT ENV X 4  | ----  | R\$31,77  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 2 | R\$ 42,37   | R\$42,20  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 4 | ----  | R\$40,44  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 2 | R\$ 63,71   | R\$63,45  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| Buprenorfina, 20 MG ADES TRANSD CT ENV X 4 | -----   | R\$60,81  |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| <p><b>Patente</b></p>                      | <p>Esse medicamento não encontra-se sob patente.</p>  |   |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| <p><b>Contraindicações</b></p>             | <p>É contraindicado nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos excipientes.</li> <li>• Pacientes com função respiratória gravemente comprometida ou a pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.</li> <li>• Pacientes com miastenia gravis e delirium tremens.</li> </ul>  |   |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |
| <p><b>Cuidados e Precauções</b></p>        | <p><b>Febre</b><br/>Doença febril grave pode aumentar a taxa de absorção de buprenorfina de Restiva®.<br/>Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano<br/>Restiva® deve ser usado com precaução em pacientes com lesão cerebral, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, choque, nível reduzido de consciência de origem indeterminada.</p> <p><b>Convulsões</b><br/>A buprenorfina pode diminuir o limiar para convulsão em pacientes com histórico de distúrbios convulsivos.</p> <p><b>Depressão respiratória</b><br/>Ocorreram inúmeras mortes quando dependentes abusaram de buprenorfina por via intravenosa, normalmente com o uso concomitante de benzodiazepínicos. Mortes adicionais por superdose foram relatadas, devido à combinação de etanol e benzodiazepínicos com buprenorfina. Deve se ter especial cautela quando Restiva® for prescrito para pacientes que sabidamente têm, ou suspeita-se que têm, problemas com abuso de drogas ou álcool ou doença mental séria.</p> <p><b>Intervalo QT</b><br/>Em um estudo realizado em 131 homens saudáveis para avaliar o efeito de Restiva® no intervalo QTc, as dosagens terapêuticas (10 mcg/h) não tiveram nenhum efeito sobre o intervalo QTc. Tanto dosagens maiores (40 mcg/h) como o controle ativo (moxifloxacina 400 mg) produziram aumentos de 5,9 m segundos no intervalo QTc, cada um. Essa observação deve ser levada em consideração quando se</p> |   |  |   |   |           |          |   |      |          |  |           |          |  |      |          |  |           |          |  |       |          |

<sup>5</sup> Menor preço de compra obtido na Base BPS, para compras públicas administrativas, no período entre 22-10-2019 a 22/04/2021.

<sup>6</sup> Preço PMVG aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 03/03/2021.

prescrever Restiva® para pacientes com prolongamento congênito de intervalo QT e para pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) ou de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) ou qualquer outro medicamento que prolongue o intervalo QT.

#### Outras condições

Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios inflamatórios intestinais, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical.

Restiva® deve ser usado com precaução em pacientes com comprometimento hepático grave.

Restiva® deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal.

Assim como recomendado para todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável para pacientes com hipotireoidismo.

Restiva® não é recomendado para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por necessidade de analgesia rapidamente variante.

Pode causar dependência física ou psíquica.

#### Dependência de drogas

Estudos controlados realizados em humanos e animais indicam que a buprenorfina tem uma menor probabilidade de causar dependência quando comparada aos analgésicos agonistas puros. Em homens, efeitos euforigênicos limitados foram observados com buprenorfina. Isso pode resultar em certo abuso do produto e deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento para pacientes que sabidamente têm, ou suspeita-se que têm um histórico de abuso de drogas.

O uso crônico de buprenorfina pode resultar no desenvolvimento de dependência física.

Após a descontinuação do uso do Restiva®, sintomas de retirada (síndrome de abstinência) são incomuns, provavelmente devido à lenta dissociação da buprenorfina dos receptores opiodes e sua gradual diminuição da concentração sérica (geralmente por um período de 30 horas após a remoção do adesivo). No entanto, após uso prolongado, sintomas de retirada similares aos que ocorrem com outros opioides não podem ser desconsiderados. Dentre estes sintomas, incluem-se: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e transtornos gastrointestinais. Tais sintomas, quando ocorrem, geralmente são leves, começam após 2 dias e podem durar até 2 semanas.

#### Uso em pacientes dependentes de narcóticos

A buprenorfina é um agonista parcial de receptor  $\mu$ -opioide.

A buprenorfina produz efeitos semelhantes aos da morfina, incluindo euforia e dependência física, porém a magnitude destes efeitos é menor quando comparado aos efeitos observados com doses semelhantes de agonistas puros. A administração de buprenorfina a pessoas que são fisicamente dependentes de agonistas puros pode levar à síndrome de abstinência dependendo do nível de dependência física, do tempo e da dose de buprenorfina.

#### Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

A buprenorfina pode prejudicar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Durante o tratamento, e 24 horas após a retirada do adesivo, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

#### Carcinogenicidade, mutagenicidade e comprometimento da fertilidade

Quatro testes de toxicidade genética [um ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), um ensaio de mutação para frente com linfoma de camundongo, um ensaio de aberração cromossômica usando linfócitos humanos e um ensaio in vivo com micronúcleo de camundongos] indicam que buprenorfina é não-geotóxica.

Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos com camundongos recebendo doses PO de até 100 mg/kg/dia. Em ratos, entretanto, foi observada uma maior incidência de tumores testiculares em doses maiores do que 5,5 mg/kg/dia. A dose na qual não se observam efeitos em ambos os estudos é pelo menos 80 vezes maior do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante tratamento com Restiva® 20 mg.

A buprenorfina não mostrou nenhuma evidência de atividade genotóxica em ensaios para mutações genéticas (mutações reversas em células bacterianas, mutações para frente em células de mamíferos e fungos), dano cromossômico (linfócitos humanos, teste de micronúcleo de camundongos, célula de hamster chinês in vivo e in vitro) ou conversão genética (fungo).

Entretanto, em outros ensaios, a buprenorfina foi positiva para mutações estruturais no teste de Ames e causou inibição da síntese normal de DNA e aumentos na síntese não programada de DNA em



estudos usando testículos de camundongos.

Estudos de reprodução em ratos não demonstraram evidência de comprometimento na fertilidade com doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia de buprenorfina. Essas doses são, pelo menos, 75 vezes maiores do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante o tratamento com Restiva® 20 mg.

#### Gravidez e lactação

Restiva® deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

Demonstrou-se que a buprenorfina cruza a placenta em humanos. A buprenorfina foi detectada no sangue, urina e mecônio de recém-nascidos e também no leite materno, em baixas concentrações (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido.

O uso prolongado de buprenorfina durante a gravidez pode resultar em síndrome de retirada nos bebês recém-nascidos. Não há estudos adequados e bem controlados com buprenorfina ou Restiva® em mulheres grávidas.

Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO  $\geq 1$  mg/kg/dia e perdas pós-implantação em doses IV  $\geq 0,2$  mg/kg/dia (exposição do medicamento em animais aproximadamente 6 vezes a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante tratamento com Restiva® 20 mg). Distócia foi observada em ratas prenhas tratadas com doses IM de buprenorfina  $\geq 1$  mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal realizados com buprenorfina em ratos mostraram aumentos na mortalidade neonatal após doses de 0,8 mg/kg/dia VO, 0,5 mg/kg/dia IM ou 0,1 mg/kg/dia SC (aproximadamente 14, 9 e 1,7 vezes, respectivamente, a dose diária humana durante o tratamento com Restiva® 20 mg). Doses que não apresentam efeito na mortalidade neonatal não foram estabelecidas.

Foram observados atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva em filhotes de ratos após a administração de uma dose de buprenorfina  $\geq 8$  mg/kg/dia VO às mães ( $> 100$  vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Não foi observada nenhuma evidência de atividade teratogênica em estudos em animais realizados com doses de buprenorfina variando de 14 a  $> 100$  vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de Restiva® aplicados topicamente em ratos e em coelhos (exposição sistêmica à buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

#### Uso durante a lactação

Estudos em animais indicam que a buprenorfina tem o potencial de inibir a lactação ou a produção de leite. Diminuições na sobrevivência pós-natal, no crescimento e no desenvolvimento foram também observadas em animais lactentes cujas mães foram tratadas com buprenorfina.

Uma vez que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Restiva® não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando.

Restiva® não é recomendado para uso em mulheres imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, uma vez que opioides, em geral, podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

#### Testes laboratoriais

Foram observados níveis aumentados de aminotransferase e diminuição de peso com a utilização de buprenorfina.

Este medicamento pode causar *doping*.



Eventos adversos

Os mais frequentes (muito comum:  $\geq 10\%$  e comum  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ) são:

**Distúrbios Metabólico e Nutricional**

Comum: anorexia

**Distúrbios Psiquiátricos**

Comum: confusão, depressão, insônia, nervosismo, ansiedade.

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

Muito comum: tontura, cefaleia, sonolência.

Comum: tremor

**Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal.**

Comum: dispneia

**Distúrbios gastrintestinais**

Muito comum: constipação, náusea, vômito.

Comum: dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca.

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Muito comum: prurido

Comum: eritema, sudorese.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Muito comum: reação no local da aplicação\*

Comum: condições de astenia (incluindo fraqueza muscular), edema periférico

Fonte: Bula do medicamento Restiva® (buprenorfina), registrada na Anvisa <sup>27</sup>.

## 6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Argumenta-se que, sob a lei internacional de direitos humanos, governos precisam tomar providências para proporcionar acesso adequado ao tratamento para dor <sup>15,32</sup>. A dor tem grande impacto na qualidade de vida e pode ter consequências físicas, psicológicas e sociais, além de poder influenciar indiretamente os resultados de uma doença, ao reduzir a adesão ao tratamento <sup>32</sup>. De acordo com a escada de dor da OMS, o uso de opioides fortes é indicado para o tratamento da dor moderada a severa <sup>32,33</sup>. No entanto, estima-se que cerca de 80% da população mundial não tenha acesso, ou tenha acesso insuficiente ao tratamento da dor moderada a severa <sup>32,34</sup>. É preocupante que cerca de 80% de pacientes com dor crônica não oncológica relatem que sua dor não seja adequadamente tratada, e que 43% dos pacientes relatem não receber tratamento nenhum <sup>35,36</sup>.

Sabe-se que o uso de opioides é desigual entre os países, sendo que pessoas em países de baixa e média renda têm menor acesso a esses medicamentos, seja para uso médico, seja para risco de abuso <sup>37,38</sup>. Países da América do Norte, Europa Ocidental e Oceania concentram 17% da população mundial e 92% do consumo de morfina e seus equivalentes <sup>38</sup>. Razões para o acesso limitado em países de baixa e média renda incluem dificuldade de avaliação da dor corretamente por profissionais de saúde; falhas na educação médica sobre o tratamento da dor; medo dos médicos de que o paciente já desenvolver dependência; e dificuldades legais e burocráticas de prescrever opioides <sup>39-41</sup>. Especificamente, o Brasil também tem acesso limitado, o que pode ser atribuído ao menos parcialmente a baixos orçamentos para a saúde, a falta de integração da prática clínica e aspectos comportamentais <sup>42,43</sup>.

Em estudo de automedicação analgésica, o tratamento mais frequente independentemente de prescrição era

composto de AINEs, dipirona e paracetamol (48,4%). Os outros tratamentos relatados, em ordem de frequência, foram: relaxantes musculares (18,9%) e opioides fracos (2,6%). O uso de opioides fortes não foi mencionado nessa amostra de pessoas com dor crônica<sup>44</sup>. Paradoxalmente, as vendas de opioides em farmácias brasileiras aumentaram de 1.601.043 prescrições em 2009 para 9.045.945 prescrições em 2015 (de 8,28 para 44,25 prescrições por 1000 pessoas), correspondendo a 465% de aumento em um período de 5 anos. Em 2009, a divisão desse consumo era de 98,9% para codeína, 0,85% para oxicodona e 0,19% para fentanila. Em 2015, essas proporções foram para 98,1% para codeína, 1,81% para oxicodona e 0,10% para fentanila. O aumento do uso de oxicodona correspondeu a 0,07 para 0,80 prescrições por 1000 pessoas (Risco Relativo, RR=11,39; Intervalo de Confiança de 95%, IC 95%: 11,18 a 11,59), e da fentanila, de 0,02 para 0,05 prescrições por 1000 pessoas (RR=2,91; IC 95%: 2,79 a 3,03)<sup>42</sup>.

A literatura especializada em dor fala da existência de duas crises, a saber, a crise do uso recreativo de opioides e a crise da subutilização de opioides<sup>38</sup>. A primeira é mais expressiva em países com grande disponibilidade desses medicamentos. É por causa dela que muitos médicos têm o que foi cunhado como “opiofobia”, isto é, o medo exagerado associado ao uso de analgésicos opioides<sup>38</sup>. O medo dos eventos adversos, de que o paciente desenvolva dependência ou vício pode fazer com que profissionais de saúde evitem prescrever e dispensar esses medicamentos.<sup>38,45,46</sup> A opiofobia pode, em consequência, levar à oligoanalgesia, que é o subtratamento da dor, e que pode fazer com que pacientes sejam estigmatizados por profissionais de saúde como tendo comportamento de vício<sup>38,45</sup>. Outros fatores que contribuem para o tratamento insatisfatório da dor incluem barreiras regulatórias, falta de informação apropriada, acesso limitado a serviços de saúde, vieses pessoais e culturais e uso excessivo de analgésicos não opioides<sup>46</sup>.

## **7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**

Todos os desfechos avaliados a seguir foram considerados pela Secretaria-Executiva da Conitec como clinicamente relevantes, dentre os desfechos disponíveis na literatura. Os principais desfechos avaliados são descritos abaixo por tipo de dor, a análise detalhada dos dados e a metodologia utilizada para síntese das evidências está descrita no Parecer Técnico-Científico (PTC) anexado a este relatório (Anexo 1).

### **7.1. Efeitos desejáveis das tecnologias**

Nos casos de dor crônica, puderam ser avaliados os seguintes desfechos: alívio da dor, melhora da incapacidade, qualidade de vida relacionada à saúde, redução de 30% dos sintomas (dor), redução de 50% dos sintomas (dor), redução do risco de abandonar o tratamento e melhora na qualidade do sono.

#### **7.1.1. Dor crônica oncológica**

##### **7.1.1.1. Dor**

Os estudos reportaram dor de formas diferentes, 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) em meta-análise indireta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos morfina, tapentadol e oxicodona para redução de dor.

### **7.1.2. Dor crônica musculoesquelética**

#### **7.1.2.1. Dor**

Para este desfecho, foram incluídos oito estudos, totalizando 2.228 pacientes e sete intervenções, a saber: oxicodona, tapentadol, morfina, fentanila e placebo. Os estudos reportaram dor de formas diferentes, 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).

Uma análise em rede foi realizada com os estudos que avaliaram a dor utilizando apenas a escala numérica de dor e outra análise em rede apenas com a escala visual analógica (EVA). Foi feita ainda análise de sensibilidade para origem da dor (dor lombar ou osteoartrite).

Para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, fentanila produziu maior redução de dor do que a oxicodona CR (DMP=-2,28, IC 95%: -4,49 a -0,07). Na análise de sensibilidade para origem da dor para o desfecho “dor lombar mensurado por qualquer escala”, a oxicodona IR foi superior ao placebo (DMP=-0,99, IC 95%: -1,97 a -0,02). Da mesma forma, para dor de osteoartrite, a oxicodona IR também foi superior a placebo para redução de dor (DMP=-3,05, IC 95%: -3,29 a -2,80).

#### **7.1.2.2. Incapacidade**

O desfecho incapacidade foi reportado em apenas dois estudos através da Escala Roland Morris para incapacidade. No total, foram apresentadas três intervenções diferentes: morfina, oxicodona e placebo. Nas comparações para o desfecho de incapacidade, observa-se que a morfina provoca mais incapacidade do que placebo (DMP=0,41, IC 95%: 0,08 a 0,75). Quanto aos eventos adversos, todos os opioides (à exceção da buprenorfina) resultaram em maior risco de apresentar constipação, náusea e tontura

### **7.1.3. Dor crônica neuropática**

#### **7.1.3.1. Dor**

O desfecho dor foi reportado de acordo com escala com 11 pontos de 0 (sem dor) até 10 (pior dor imaginável) em todos os estudos de dor neuropática<sup>47-50</sup>. No entanto, só foi possível combinar dados de três estudos<sup>47,49,50</sup>. O estudo de Schwartz, 2010<sup>48</sup> reportou que a mudança média da intensidade de dor em mínimos quadrados desde o início do

estudo até a semana 12 foi de 1,4 no grupo placebo (piora da dor) e de 0,0 no grupo tapentadol (sem mudança). Em seguida, os autores proveram a diferença média (DM) entre os grupos tapentadol e placebo (-1,3 [IC 95%: -1,70 a -0,92]), não sendo possível isolar os efeitos de grupo para meta-analisar. A buprenorfina foi melhor do que o placebo (DM = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44]), assim como o tapentadol foi melhor do que o placebo (DM = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53]) e a oxicodona foi melhor do que o placebo (DM = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos.

#### 7.1.3.2. Redução de 30% dos sintomas

Há diferença estatisticamente significativa entre placebo e tapentadol, sendo que o tapentadol tem maior probabilidade de redução de 30% dos sintomas, *Risk Ratio* (RR)=1,24 (IC95%: 1,07 a 1,45). A buprenorfina foi superior ao placebo (DM = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44]), assim como o tapentadol (DM = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53]) e a oxicodona (DM = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]), também comparados a placebo

#### 7.1.3.3. Redução de 50% dos sintomas

O desfecho pacientes respondedores com 50% de redução dos sintomas comparou somente tapentadol e placebo<sup>48,49</sup>, sendo que os outros estudos não reportaram esse desfecho<sup>47,50</sup>. O tapentadol tem maior probabilidade de redução de 50% dos sintomas, RR=1,38 (IC 95%: 1,11 a 1,7).

#### 7.1.3.4. Abandono de tratamento

A oxicodona reduz o risco de abandonar o tratamento por qualquer causa em relação a tapentadol (RR=0,09 [IC 95%: 0,01 a 0,72]), em relação ao placebo (RR=0,09 [IC 95%: 0,01 a 0,65]) e em relação a buprenorfina (RR=0,06 [IC 95%: 0,01 a 0,44]). Tapentadol apresenta um risco de abandono de tratamento menor em relação a buprenorfina, RR=0,59, IC 95%: 0,37 a 0,96. E o placebo apresenta um risco menor de abandono de tratamento em relação a buprenorfina, RR=0,65, IC 95%: 0,42 a 0,99.

### 7.1.4. Dor crônica não específica

#### 7.1.4.1. Dor

##### Fentanila vs morfina

O controle da dor foi avaliado a cada visita, comparado com a última visita. Ambos o investigador e o paciente completaram uma avaliação global do tratamento ao final de cada período do ECR cruzado. Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57,8, variação 33,1 - 82,5 versus média 62,9, variação 41,2 - 84,6; p<0,001), independentemente da ordem de tratamento (ECR cruzado)<sup>51</sup>.



#### Oxicodona CR vs morfina CR

Esse estudo avaliou dor por meio da escala visual numérica de 0 = nenhuma dor até 10 = pior dor imaginável. 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 da dor (diferença de 2 pontos ou mais) na semana 24 (morfina: -2.0 versus oxicodona: -1.4)<sup>52</sup>.

#### Buprenorfina versus placebo

A proporção de participantes com tratamento inefetivo durante a avaliação duplo-cega foi menor no grupo buprenorfina em comparação com o grupo placebo (51,2% versus 65,0%, respectivamente). O *odds* de tratamento inefetivo foi 1,79 vezes maior no grupo placebo do que com buprenorfina (IC 95%: 1,09 – 2,95; p=0,022)<sup>53</sup>.

A intensidade da dor classificada usando uma escala verbal de 5 pontos, na qual 1 = nenhuma dor, até 5 = dor muito severa<sup>54</sup>. Na fase duplo-cega, pacientes que receberam buprenorfina tiveram melhora mais pronunciada na intensidade geral da dor comparado com pacientes no grupo placebo (mensurada pela proporção de relatos diários relatando dor leve e moderada)<sup>54</sup>.

#### 7.1.4.2. Qualidade de vida

##### Fentanila vs. morfina CR

O estudo<sup>51</sup> avaliou a qualidade de vida por meio da ferramenta SF-36, a qual mensura diversos domínios. Os valores encontrados para o domínio saúde geral, em média e IC 95%, foram fentanila: 42,5 (39,6 a 54,4)/ morfina: 40,7 (37,8 a 43,5); p=0,246.

##### Oxicodona CR vs. morfina CR

Qualidade de vida foi avaliada como mudança desde a avaliação inicial até as semanas 4 e 24, mensuradas pelos componentes físico e mental do SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey, versão 2). 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 significante de melhora até a semana 24 (p<0,05)<sup>52</sup>.

#### 7.1.4.3. Qualidade do sono

##### Oxicodona CR vs morfina CR

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 baseline com morfina foi significativamente melhor do que com oxicodona (p<0,05)<sup>52</sup>.

### Buprenorfina vs. placebo

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 <sup>54</sup>.

#### 7.1.4.4. Abandono por qualquer causa

Em meta-análise de dois estudos comparando a buprenorfina ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho abandono de tratamento por qualquer causa, com RR=1,22 (IC 95%: 0,50 a 3,01) <sup>53,54</sup>.

#### 7.1.4.5. Preferências do paciente

### Fentanila vs morfina

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 eventos adversos <sup>51</sup>.

### Oxicodona CR vs morfina CR

Pacientes em ambos os grupos expressaram mais satisfação com a medicação para a qual foram alocados, não foram encontradas diferenças significativas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos escores de avaliação global ou grau de mudança entre os grupos de tratamento <sup>52</sup>

## **7.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia**

Considerou-se como principais efeitos indesejáveis relacionados ao uso de opioides fortes: eventos adversos (EA), EA graves, abandono do tratamento, incidência de constipação, sonolência, tontura e náusea.

### **7.2.1. Dor crônica oncológica**

#### 7.2.1.1. Incidência de eventos adversos

Somente três estudos reportaram esse desfecho: Kress, 2014<sup>55</sup>, Mucci-Iorusso, 1998<sup>56</sup> e Imanaka, 2013<sup>57</sup>. Não há diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos (OR=0,94; IC 95%: 0,51 a 1,74), nem entre morfina e oxicodona (OR=0,57; IC 95%: 0,29 a 1,13). O perfil de segurança do tapentadol é melhor do que a morfina (tapentadol:morfina, OR=0,54; IC 95%: 0,36 a 0,79).

#### 7.2.1.2. Incidência de eventos adversos gastrointestinais

O tapentadol reduz a chance de eventos adversos gastrointestinais comparado à morfina (OR=0,33; IC 95%: 0,15 a 0,72), porém, não há diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e morfina (OR=1,19; IC 95%: 0,40 a 3,50).

#### 7.2.1.3. Constipação

A morfina foi comparada à oxicodona, tapentadol e fentanila. Nenhuma das comparações tem diferença estatisticamente significativa. Não há evidência de inconsistência entre as estimativas diretas e indiretas no loop fechado (oxicodona/tapentadol/morfina).

#### 7.2.1.4. Sonolência

Da mesma forma que a constipação, a meta-análise indireta evidenciou que não há diferenças estatisticamente significativas entre tapentadol, fentanila ou oxicodona em relação à morfina para esse desfecho.

#### 7.2.1.5. Náusea

O tapentadol tem menor chance de produzir esse evento adverso, em comparação com a oxicodona (OR=0,64; IC 95%: 0,44 a 0,93), com a morfina (OR=0,52; IC 95%: 0,36 a 0,77), e com a fentanila (OR=0,33; IC 95%: 0,16 a 0,69). Por sua vez, os demais produzem esse efeito de forma semelhante (oxicodona = morfina = fentanila), sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.

### **7.2.2. Dor crônica musculoesquelética**

#### 7.2.2.1. Constipação

Para a avaliação deste desfecho foram considerados nove estudos<sup>58-66</sup> e seis intervenções, sendo tapentadol, buprenorfina, morfina, oxicodona IR, oxicodona CR e placebo. A maioria dos opioides fortes foi significativamente diferente do placebo, com maior proporção de eventos adversos no braço ativo. Apenas a buprenorfina não apresentou diferença significativa comparada ao placebo (RR=3,32; IC 95%: 0,89 a 12,34). A análise da inconsistência das comparações entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas não apresentou resultados significativos.

#### 7.2.2.2. Náusea

Para este desfecho foram incluídos dez estudos<sup>59,60,62,63,65-68,58-66</sup>, totalizando seis intervenções diferentes: oxicodona CR, oxicodona IR, fentanila, buprenorfina transdérmica, tapentadol e placebo. Observou-se diferença significativa entre todos os opióides (a exceção da buprenorfina) e placebo, sugerindo que o uso desses opioides resulta em maior risco de náusea.

### 7.2.2.3. Tontura

Para este desfecho foram incluídos seis estudos<sup>51,62,63,65,66,69</sup>, totalizando seis intervenções: oxicodona CR, oxicodona IR, fentanila, buprenorfina transdérmica, tapentadol e placebo. Observou-se maior risco de tontura entre pacientes que utilizaram opioides (à exceção da buprenorfina), com maior proporção de eventos adversos no braço ativo.

## 7.2.3. Dor crônica neuropática

### 7.2.3.1. Incidência de eventos adversos gerais e graves

A oxicodona resulta maior chance de causar eventos adversos em relação ao placebo (OR=19,23, IC 95%: 4,37 a 84,65). Placebo foi protetor em relação a tapentadol (OR=0,42, IC 95%: 0,29 a 0,60), em relação à buprenorfina (OR=0,31, IC 95%: 0,12 a 0,82) e em relação à oxicodona (OR=0,05, IC 95%: 0,01 a 0,23). Para incidência de eventos adversos, o tapentadol foi protetor em relação à oxicodona, OR=0,12, IC 95%: 0,03 a 0,57. Para incidência de eventos adversos graves, não houve diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo, nem entre os tratamentos ativos entre si.

### 7.2.3.2. Constipação

Para o desfecho de constipação, pacientes que usaram oxicodona tiveram maior chance de desenvolver esse evento do que placebo (OR=4,47, IC 95%: 2,06 a 9,69); assim como tapentadol comparado ao placebo (OR=7,42, IC 95%: 1,95 a 28,26). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol.

### 7.2.3.3. Tontura

Pacientes que usaram oxicodona tiveram maior chance de ter tontura em relação a placebo (OR=4,47, IC 95%: 2,06 a 9,69), da mesma forma que quem usou tapentadol em comparação com o placebo (OR=4,32, IC 95%: 1,76 a 10,63). Não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol.

### 7.2.3.4. Sonolência

Pacientes que usaram oxicodona tiveram maior chance de ter sonolência em relação a placebo (OR=51,18, IC 95%: 6,78 a 386,45), da mesma forma que quem usou tapentadol em comparação com o placebo (OR=9,56, IC 95%: 1,21 a 75,56). Cabe destacar que houve grande imprecisão na análise desse desfecho e não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol.

## 7.2.4. Dor crônica não específica

### 7.2.4.1. Reações adversas gerais

#### Fentanila vs morfina

Reações adversas gerais: fentanila: 74%; morfina: 70% <sup>51</sup>.

#### Buprenorfina vs placebo

Em meta-análise de dois estudos comparando a buprenorfina ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa para incidência geral de eventos adversos, com RR=1,44 (IC 95%: 0,97 a 2,15) <sup>53,54</sup>.

#### 7.2.4.2. Tontura

##### Fentanila vs morfina

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 28 pessoas tiveram tontura no grupo fentanila em comparação com 9 no grupo morfina <sup>51</sup>.

##### Oxicodona CR vs morfina CR

O grupo morfina teve um caso em 50 pacientes e o grupo oxicodona teve três em 58 <sup>52</sup>.

#### Buprenorfina vs placebo

Landau, 2007: não teve nenhum caso de tontura <sup>53</sup>.

Sorge, 2004: teve um caso em cada grupo <sup>54</sup>.

#### 7.2.4.3. Constipação

##### Fentanila vs morfina

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 41 pessoas tiveram constipação no grupo fentanila em comparação com 52 no grupo morfina <sup>51</sup>.

##### Oxicodona CR vs morfina CR

Morfina: 13 de 50 (26%) / Oxicodona: 6 de 58 (10,3%) <sup>52</sup>.

#### Buprenorfina vs placebo

Buprenorfina: 2 de 90 (2,2%) / Placebo: 1 de 47 (2,1%) <sup>54</sup>.

#### 7.2.4.4. Sonolência

##### Fentanila vs morfina

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 45 pessoas tiveram sonolência no grupo fentanila em comparação com 34 no grupo morfina <sup>51</sup>.

Oxicodona CR vs morfina CR

Morfina: 5 de 50 (10%) / Oxicodona: 4 de 58 (6,8%) <sup>52</sup>.

Buprenorfina vs placebo <sup>53,54</sup>

De acordo com meta-análise de dois estudos, não houve diferença estatisticamente significativa entre buprenorfina e placebo para o evento adverso sonolência, com RR = 0,53 (IC 95%: 0,10 a 2,87).

7.2.4.5. Náusea

Oxicodona CR vs morfina CR

Morfina: 7 de 50 (14%) / Oxicodona: 8 de 58 (13,7%) <sup>52</sup>.

Buprenorfina vs placebo

Buprenorfina TDS: 8 de 90 (8,8%) / Placebo: 4 de 47 (8,5%) <sup>54</sup>.

**7.3. Qualidade geral das evidências (GRADE/ CINeMA)**

A qualidade das evidências de comparação direta foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) <sup>70</sup>, e para as comparações indiretas foi utilizado o software CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) <sup>71</sup>. Os quadros abaixo sumarizam os resultados encontrados. A avaliação completa está disponível no Anexo 1.

**Quadro 8. Avaliação pelo Cinema (comparações indiretas):**

| Dor crônica oncológica         |                                  |  |
|--------------------------------|----------------------------------|--|
| <i>Intervenções comparadas</i> | <b>Desfecho – redução de dor</b> | <b>Desfecho – Incidência de eventos adversos</b> |
| Morfina vs. Oxicodona          | Muito baixa                      | Baixa  |
| Morfina vs. Tapentadol         | Moderada                         | Moderada   |
| Oxicodona vs. Tapentadol       | Baixa                            | Baixa  |
| Dor crônica musculoesquelética |                                  |  |
| <i>Intervenções comparadas</i> | <b>Desfecho – redução de dor</b> |  |
| Fentanila vs. Morfina          | Muito baixa                      |  |
| Fentanila vs. Placebo          | Muito baixa                      |  |
| Morfina vs. Oxicodona          | Baixa                            |  |
| Morfina vs. Placebo            | Baixa                            |  |
| Oxicodona CR vs. Oxicodona IR  | Muito baixa                      |  |
| Oxicodona CR vs. Placebo       | Muito baixa                      |  |

**Dor crônica neuropática**

| <i>Intervenções comparadas</i> | <b>Desfecho – redução de dor</b> | <b>Desfecho – Incidência de eventos adversos</b> |
|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Buprenorfina vs. Oxycodona     | Muito baixa                      | Muito baixa                                      |
| Buprenorfina vs. Tapentadol    | Moderada                         | Muito baixa                                      |
| Oxycodona vs. Tapentadol       | Baixa                            | Muito baixa                                      |

Legenda: IR= liberação imediata; CR= liberação controlada

**Quadro 9. Avaliação pelo GRADE (comparações diretas):**

| <b>Fentanila versus morfina para dor crônica não específica</b> |                |
|---|----------------|
| <i>Desfecho</i>   | <b>Certeza</b> |
| Dor   | Muito baixa    |
| Qualidade de vida   | Muito baixa    |
| Preferência dos pacientes                                       | Baixa          |
| Incidência de eventos adversos                                  | Muito Baixa    |
| Tontura   | Baixa          |
| Constipação   | Baixa          |

**7.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis**
**7.4.1. Dor oncológica**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos morfina, tapentadol e oxycodona para redução de dor. Cabe destacar que a morfina é o opioide forte já presente no SUS. Não houve diferença entre a buprenorfina e a oxycodona quanto à redução de dor.

Quanto à incidência de eventos adversos, o tapentadol reduz a chance de eventos adversos em geral comparado à morfina. Não foram observadas diferenças significativas entre os demais tratamentos ativos (tapentadol:oxycodona, morfina:oxycodona). O tapentadol produz menos eventos adversos gastrointestinais do que a morfina, porém, não há diferença estatisticamente significativa entre os demais. Morfina, oxycodona, tapentadol e fentanila causam constipação e sonolência de forma semelhante. O tapentadol produz menos náusea, e os demais produzem esse efeito de forma semelhante (oxycodona = morfina = fentanila).

**7.4.2. Dor musculoesquelética**

Para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, não se observou diferença significativa entre eles em relação à dor. Não foi observada diferença significativa na análise de sensibilidade para origem da dor para o desfecho dor por dor lombar mensurado por qualquer escala, nas comparações entre tratamentos farmacológicos versus placebo e nas terapias ativas comparadas entre si. Nas comparações para o desfecho de incapacidade, observa-se que a morfina provoca mais incapacidade do que placebo. Quanto aos eventos adversos, todos os opioides (à exceção da buprenorfina) resultaram em maior risco de apresentar constipação, náusea e tontura.

### **7.4.3. Dor neuropática**

A buprenorfina, o tapentadol e a oxicodona foram melhores do que o placebo para redução de dor, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos. Para redução de 30% dos sintomas (dor), não houve diferença entre tapentadol e buprenorfina. A oxicodona reduz o risco de abandonar o tratamento por qualquer causa em relação a tapentadol, placebo e buprenorfina. A buprenorfina tem maior probabilidade de causar abandono de tratamento.

O uso do tapentadol resulta em menor chance de eventos adversos em geral do que oxicodona. Para incidência de eventos adversos graves, não houve diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo, nem entre os tratamentos ativos entre si. Para os desfechos constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol.

### **7.4.4. Dor crônica não específica**

Para o desfecho redução de dor, pacientes tratados com fentanila tiveram menos dor do que aqueles tratados com morfina, com certeza muito baixa na evidência. A morfina foi mais eficaz do que a oxicodona e a buprenorfina, melhor do que o placebo (baixa certeza).

No que se refere à qualidade de vida, não houve diferenças entre a fentanila e a morfina (muito baixa certeza). Ao mesmo tempo, pacientes que receberam oxicodona tiveram melhor qualidade de vida do que que recebeu morfina, com baixa certeza. A morfina proporcionou melhor qualidade do sono do que a oxicodona (baixa certeza), assim como a buprenorfina foi melhor do que o placebo.

Quanto ao desfecho de abandono de tratamento por qualquer causa, a buprenorfina foi semelhante ao placebo com muito baixa certeza. Pacientes declararam maior preferência pela fentanila transdérmica, em comparação com a morfina oral. Entretanto, não houve diferença em preferência entre a oxicodona e a morfina. Em ambos os casos, há baixa certeza na evidência.

No que se refere ao perfil de segurança dos opioides para dor crônica não específica, não houve diferença na incidência geral de eventos adversos entre fentanila e morfina, assim como não houve entre buprenorfina e placebo, ambos com muito baixa certeza na evidência. Quanto à tontura, somente a fentanila provocou mais do que a morfina com baixa certeza. Não houve diferença entre a morfina e a oxicodona, nem entre a buprenorfina e o placebo, com muito baixa certeza. A morfina provocou mais constipação do que a oxicodona. Entretanto, não houve diferença entre a buprenorfina e placebo, sendo que ambas as avaliações tiveram muito baixa certeza. Não houve diferença entre os medicamentos quanto à ocorrência de sonolência e náusea, com muito baixa certeza.

## **8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS**



## 8.1. Avaliação econômica

A análise de custo-minimização mostrou que o tratamento com opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) foi mais custoso do que o tratamento com metadona e morfina, considerando que os medicamentos apresentam eficácia e segurança semelhantes. A análise completa está disponível no **ANEXO 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA**.

Dessa forma, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.005,33; R\$ 7.882,80; R\$ 8.900,88; R\$ 9.687,36 da fentanila em relação aos medicamentos oxicodona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Custos incrementais de R\$ 1.877,48; R\$ 2.895,55 e R\$ 3.682,03 da oxicodona em relação aos medicamentos buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. E custos incrementais de R\$ 1.018,08 e R\$ 1.804,56 da buprenorfina em relação aos medicamentos morfina e metadona, respectivamente (Quadro 10).

**Quadro 10: Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) comparado à metadona e morfina.**

| Custo incremental/ paciente/ ano (análise de custo minimização) |                  |                     |                |                 |
|---|------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| <b>FENTANILA</b>  | -R\$ 6.005,33    | -R\$ 7.882,80       | -R\$ 8.900,88  | -R\$ 9.687,36   |
| R\$ 6.005,33  | <b>OXICODONA</b> | -R\$ 1.877,48       | -R\$ 2.895,55  | -R\$ 3.682,03   |
| R\$ 7.882,80  | R\$ 1.877,48     | <b>BUPRENORFINA</b> | -R\$ 1.018,08  | -R\$ 1.804,56   |
| R\$ 8.900,88  | R\$ 2.895,55     | R\$ 1.018,08        | <b>MORFINA</b> | -R\$ 786,48     |
| R\$ 9.687,36  | R\$ 3.682,03     | R\$ 1.804,56        | R\$ 786,48     | <b>METADONA</b> |

Área branca refere-se ao custo incremental do medicamento da esquerda em relação ao da direita, para o tratamento de um paciente por ano. Área cinza refere-se à redução de custo do medicamento da direita em relação ao da esquerda, para o tratamento de um paciente por ano.

## 8.2. Impacto orçamentário

No intuito de simular o impacto financeiro da incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do sistema público de saúde, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) comparado ao tratamento atual com morfina e metadona (disponíveis no PCDT de dor crônica). Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (2022 - 2026). A análise detalhada se encontra no **ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a média de pacientes que receberam os medicamentos metadona e morfina nos últimos três anos, por meio do PCDT de dor crônica. Estes dados foram extraídos da base de dados SABELS (Sala Aberta de Situação em Saúde), que utiliza dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Foram inseridos na análise apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos. Não foram considerados custos relacionados ao manejo dos principais desfechos clínicos (hospitalizações), custos associados ao tratamento dos eventos adversos e custos indiretos relacionados ao tratamento e a dor crônica.

Para o cálculo dos custos anuais da intervenção (fentanila, oxicodona e buprenorfina) e dos comparadores (morfina e metadona) foram considerados os preços disponíveis na base de compras públicas do BPS, na ausência de preços nesta base foi considerado os preços da base SIASG (via BPS). Foram considerados os menores valores de compra públicas, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021.

Considerando as premissas acima foram estimados um cenário base, no qual os pacientes com dor crônica são tratados com morfina ou metadona, e quatro cenários alternativos no qual os pacientes utilizam opioides fortes. No cenário alternativo 1 consideramos que os pacientes com dor crônica utilizam um dos três opioides fortes avaliados; no cenário alternativo 2, que os pacientes utilizam apenas fentanila; no cenário alternativo 3 utilizam apenas buprenorfina; e no cenário 4 utilizam oxicodona. Foi adotada uma taxa de difusão para os opioides fortes de 5% ao ano, iniciando com 30% e finalizando com 50% no quinto ano (2022 - 2026).

Estima-se que a incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) ao PCDT da Dor Crônica, gere um gasto incremental de R\$12.242.347,69 no primeiro ano e de R\$83.626.972,81 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a fentanila adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental de R\$33.725.128,78 no primeiro ano e de R\$228.882.191,42 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a buprenorfina adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental de R\$3.677.966,68 no primeiro ano e de R\$25.069.010,92 ao final de cinco anos. Caso fosse incorporado apenas a oxicodona, estima-se um impacto incremental de R\$10.968.229,87 no primeiro ano e de R\$74.519.661,96 ao final de cinco anos (Tabela 6-9).

**Tabela 6: Impacto orçamentário incremental da incorporação de opioides fortes (fentanila, buprenorfina e oxicodona) para o tratamento de dor crônica.**

| Ano                    | População elegível | Impacto orçamentário com morfina e metadona (Cenário base) * | Taxa de difusão para os opioides fortes (fentanila, buprenorfina e oxicodona) | Impacto orçamentário com opioides fortes (fentanila, buprenorfina e oxicodona) | Impacto Orçamentário Incremental com opioides fortes (fentanila, buprenorfina e oxicodona) |
|------------------------|--------------------|--|---|--|--|
| <b>2022</b>            | <b>12.161</b>      | R\$12.307.463,30   | 30%   | R\$24.549.810,99   | R\$12.242.347,69   |
| <b>2023</b>            | <b>12.255</b>      | R\$12.402.230,77   | 35%   | R\$26.852.632,53   | R\$14.450.401,77   |
| <b>2024</b>            | <b>12.349</b>      | R\$12.497.727,94   | 40%   | R\$29.189.461,97   | R\$16.691.734,03   |
| <b>2025</b>            | <b>12.444</b>      | R\$12.593.960,45   | 45%   | R\$31.560.686,49   | R\$18.966.726,04   |
| <b>2026</b>            | <b>12.540</b>      | R\$12.690.933,94   | 50%   | R\$33.966.697,22   | R\$21.275.763,28   |
| <b>Total em 5 anos</b> | -                  | <b>R\$62.492.316,40</b>                                      | -   | <b>R\$146.119.289,21</b>   | <b>R\$83.626.972,81</b>  |

**Tabela 7: Impacto orçamentário incremental da incorporação da fentanila (adesivo transdérmico) para o tratamento**

de dor crônica.

| Ano                    | População elegível | Impacto orçamentário com morfina e metadona (Cenário base) * | Taxa de difusão para fentanila (adesivo transdérmico) | Impacto orçamentário com fentanila (adesivo transdérmico) | Impacto Orçamentário Incremental com fentanila (adesivo transdérmico) |
|------------------------|--------------------|--|---|---|---|
| <b>2022</b>            | <b>12.161</b>      | R\$12.307.463,30   | 30%   | R\$46.032.592,08  | R\$33.725.128,78  |
| <b>2023</b>            | <b>12.255</b>      | R\$12.402.230,77   | 35%   | R\$52.063.090,07  | R\$39.660.859,30  |
| <b>2024</b>            | <b>12.349</b>      | R\$12.497.727,94   | 40%   | R\$58.183.728,45  | R\$45.686.000,50  |
| <b>2025</b>            | <b>12.444</b>      | R\$12.593.960,45   | 45%   | R\$64.395.537,84  | R\$51.801.577,39  |
| <b>2026</b>            | <b>12.540</b>      | R\$12.690.933,94   | 50%   | R\$70.699.559,38  | R\$58.008.625,44  |
| <b>Total em 5 anos</b> | -                  | <b>R\$62.492.316,40</b>                                      | -   | <b>R\$291.374.507,82</b>                                  | <b>R\$228.882.191,42</b>  |

**Tabela 8: Impacto orçamentário incremental da incorporação da buprenorfina (adesivo transdérmico) para o tratamento de dor crônica.**

| Ano                    | População elegível | Impacto orçamentário com morfina e metadona (Cenário base) * | Taxa de difusão para fentanila (adesivo transdérmico) | Impacto orçamentário com buprenorfina (adesivo transdérmico) | Impacto Orçamentário Incremental com buprenorfina (adesivo transdérmico) |
|------------------------|--------------------|--|---|--|--|
| <b>2022</b>            | <b>12.161</b>      | R\$12.307.463,30   | 30%   | R\$15.985.429,97   | R\$3.677.966,68  |
| <b>2023</b>            | <b>12.255</b>      | R\$12.402.230,77   | 35%   | R\$16.738.143,94   | R\$4.335.913,17  |
| <b>2024</b>            | <b>12.349</b>      | R\$12.497.727,94   | 40%   | R\$17.501.501,92   | R\$5.003.773,97  |
| <b>2025</b>            | <b>12.444</b>      | R\$12.593.960,45   | 45%   | R\$18.275.623,20   | R\$5.681.662,76  |
| <b>2026</b>            | <b>12.540</b>      | R\$12.690.933,94   | 50%   | R\$19.060.628,30   | R\$6.369.694,35  |
| <b>Total em 5 anos</b> | -                  | <b>R\$62.492.316,40</b>                                      | -   | <b>R\$87.561.327,33</b>                                      | <b>R\$25.069.010,92</b>  |

**Tabela 9: Impacto orçamentário incremental da incorporação da oxycodona (comprimido oral) para o tratamento de dor crônica.**

| Ano                    | População elegível | Impacto orçamentário com morfina e metadona (Cenário base) * | Taxa de difusão para oxycodona | Impacto orçamentário com oxycodona | Impacto Orçamentário Incremental com oxycodona |
|------------------------|--------------------|--|--------------------------------|------------------------------------|--|
| <b>2022</b>            | <b>12.161</b>      | R\$12.307.463,30   | 30%                            | R\$23.275.693,17                   | R\$10.968.229,87                               |
| <b>2023</b>            | <b>12.255</b>      | R\$12.402.230,77   | 35%                            | R\$25.308.941,86                   | R\$12.906.711,09                               |
| <b>2024</b>            | <b>12.349</b>      | R\$12.497.727,94   | 40%                            | R\$27.372.122,56                   | R\$14.874.394,62                               |
| <b>2025</b>            | <b>12.444</b>      | R\$12.593.960,45   | 45%                            | R\$29.465.575,68                   | R\$16.871.615,23                               |
| <b>2026</b>            | <b>12.540</b>      | R\$12.690.933,94   | 50%                            | R\$31.589.645,09                   | R\$18.898.711,14                               |
| <b>Total em 5 anos</b> | -                  | <b>R\$62.492.316,40</b>                                      | -                              | <b>R\$137.011.978,36</b>           | <b>R\$74.519.661,96</b>                        |

## 9. ACEITABILIDADE

Como estabelecido anteriormente, é possível que os médicos e provedores de saúde tenham alguma medida de opiofobia, ou seja, receio de prescrever opioides por causa de seus eventos adversos ou de que o paciente venha a

desenvolver dependência, vício ou abuso. Entretanto, é necessário que pacientes com dor crônica de moderada a severa recebam a melhor terapia disponível. Ademais, os pacientes experimentam a dor de forma distinta, o que leva à conclusão de que também respondam à terapia de forma particular. A conduta médica deve ser individualizada e pode envolver etapas, como a titulação, ajustes e transição para uma prescrição racional e segura <sup>18</sup>.

A questão do comportamento médico acerca de opioides já foi endereçada em alguns estudos. Por exemplo, um inquérito canadense investigou as percepções de médicos acerca das diretrizes para terapia com opioides e dor crônica não oncológica. Barreiras de implementação citadas pelos médicos foram a resistência dos pacientes (66%; 388 de 590), barreiras financeiras ao tratamento não farmacológico (63%; 374 de 590) e falta de disponibilidade do tratamento não farmacológico (63%; 374 de 590). A maioria dos respondedores sentiu que aumentar a cobertura do tratamento de dor crônica por parte das seguradoras (60%; 353 de 590) e maior disponibilidade dos serviços de tratamento de dor crônica (55%; 323 de 590) iriam facilitar a implementação das diretrizes. Os prescritores também pediram educação médica continuada sobre manejo de pacientes exigentes, resistentes ou não aderentes em uso crônico de opioides (58%; 339 de 590) e instrução sobre outras opções que não os opioides para o manejo de dor crônica (44%; 262 de 590). Os formatos mais desejáveis para educação médica contínua eram grupos pequenos (31%; 160 de 509) e cursos online (23%; 117 de 509) <sup>72</sup>.

Em outro inquérito, a maioria dos provedores de serviços de saúde (60,8%) não estava confiante em sua habilidade de tratar dor crônica. Nesse estudo, os provedores que reportaram ter confiança no tratamento da dor crônica também reportaram usar uma abordagem consistente de prescrição de opioides e seguir um protocolo recomendado. Foi encontrado que a confiança de clínicos em prescrever opioides também foi correlacionada à confiança em identificar pacientes em risco de uso incorreto, mas essa confiança não foi associada ao medo de vício. Os autores relatam que intervenções educativas mais frequentes práticas podem ser mais efetivas em melhorar o conhecimento, as atitudes e as crenças dos prescritores <sup>73</sup>.

Por outro lado, no caso de pacientes com dor crônica, suas expectativas podem ser o maior determinante da satisfação com os serviços de saúde <sup>36</sup>. Defende-se que, se a experiência da dor é individual, o tratamento da dor também deva ser realizado sob medida. Logo, compreender as expectativas dos pacientes é essencial para tomada de decisão compartilhada entre médico e paciente <sup>36,74,75</sup>. A satisfação com o cuidado pode aumentar a adesão ao tratamento, melhorando o desfecho da dor <sup>76</sup>. Controlar as expectativas dos antes e durante o tratamento da dor pode ser uma importante contribuição para a satisfação dos pacientes (abaixar expectativas muito altas e aumentar expectativas muito baixas). O gerenciamento da dor deve incluir um programa personalizado sem obstruir o processo de aceitação do paciente sobre sua própria dor. Na tomada de decisão compartilhada, é provável que o processo de aceitação da dor seja apoiado e as expectativas forem discutidas <sup>36</sup>.

## **10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE**

Atualmente, tanto morfina e metadona, quanto fentanila, oxicodona e buprenorfina fazem parte da lista das substâncias entorpecentes (A1) da Portaria nº 344 de 1998. A venda desses medicamentos é restrita à apresentação de receita de controle especial apresentada em duas vias <sup>77</sup>. Os dois primeiros, os quais já são incorporados ao SUS, são financiados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde. A implementação dos três últimos medicamentos, caso sejam incorporados, será direcionada a assistência farmacêutica do SUS e seu financiamento será debatido pela Comissão de Gestores Tripartite.

Cabe também a reflexão sobre a necessidade de educação continuada para a classe médica para prescrição segura, além da educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente esses medicamentos, e da garantia do acesso a medidas farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da dor <sup>38,78,79</sup>. Outras medidas possíveis para evitar que haja uma epidemia de abuso de opioides no Brasil incluem métodos de controle de prescrição efetivos, particularmente em ambulatório, e o monitoramento de eventos adversos e de uso incorreto. Discute-se também a necessidade da estruturação de uma força de trabalho preparada para prevenir e tratar o abuso de opioides <sup>42</sup>. Ademais, a inclusão desses medicamentos no SUS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas por avaliações dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), nos sítios eletrônicos do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido; do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá; do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e do *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia.

Em consulta à agência inglesa identificamos que estão elaborando um *guideline* do tratamento da dor crônica, iniciado em maio de 2017, ainda não finalizado <sup>80</sup>. Em documento emitido pelo NICE sobre a otimização de medicamentos na dor crônica, que não se trata de uma orientação formal do NICE, mas de uma síntese de evidências, destacam algumas preocupações de segurança em nível nacional sobre o uso de opioides para controlar a dor crônica, como o número de mortes por uso indevido. Destacam que, em 2008, cinco drogas controladas (morfina, diamorfina, fentanila, midazolam e oxicodona) foram responsáveis por 88% de incidentes de medicação que relataram morte ou dano grave. O alerta para aumento dos casos de mortes e overdose não intencional de fentanila após a prescrição inadequada de fentanila transdérmica, fez com que a agência reguladora de medicamentos e produtos médicos (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* - MHRA) emitisse um alerta, para que os médicos fornecessem informações claras aos pacientes e cuidadores sobre como minimizar o risco de exposição acidental e a importância de eliminação adequada de patches. Devido a esta preocupação com o uso abusivo e aumento na incidência de mortes por opioides, a *Care Quality Commission* e a equipe de segurança do paciente do NHS *England* (subgrupo de segurança do paciente) desenvolveram *checklists* para profissionais de saúde, visando o uso mais seguro destes medicamentos (fentanila e buprenorfina

transdérmicos, e oxicodona oral) <sup>81</sup>. Portanto, não há nenhuma recomendação formal do NICE do tratamento com fentanila, oxicodona e buprenorfina, para dor crônica.

O CADTH realizou três avaliações da buprenorfina para indicações de tratamentos diferentes. Em 2011, foi avaliado o uso da buprenorfina adesivo transdérmico para o tratamento da dor persistente de intensidade moderada, com recomendação negativa devido aos resultados dos três ECRs incluídos na análise não apresentarem uma grande redução estatisticamente significativa na dor, e devido ao custo mais alto da buprenorfina transdérmica em relação às outras formulações orais de opioides <sup>82</sup>.

Em 2018, o CADTH avaliou o uso da buprenorfina implante subdérmico para o tratamento da dependência de opioides em pacientes clinicamente estabilizados com não mais do que 8 mg de buprenorfina sublingual em combinação com aconselhamento e apoio psicossocial. A recomendação foi favorável ao seu uso, desde que os seguintes critérios fossem atendidos <sup>83</sup>:

- Paciente estabilizado com uma dose de até 8 mg por dia de buprenorfina sublingual durante os 90 dias anteriores;
- Paciente sob os cuidados de um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de transtorno do uso de opioides e treinado para implantar o implante subdérmico de buprenorfina; e
- O custo total do implante subdérmico de buprenorfina não deve exceder o custo total do plano de medicamentos de buprenorfina sublingual em uma dose não superior a 8 mg por dia.

Em 2019, o CADTH avaliou o uso da buprenorfina injeção de liberação prolongada, para o tratamento de transtorno de uso de opioide moderado a grave em pacientes adultos que foram induzidos e clinicamente estabilizados com o uso de um produto contendo buprenorfina transmucosa. A recomendação favorável ao seu uso, com as seguintes restrições <sup>84</sup>:

- Os pacientes devem ser induzidos e estabilizados com um equivalente de 8 mg a 24 mg por dia de buprenorfina transmucosa por um mínimo de sete dias;
- Os pacientes devem ser acompanhados por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de transtorno de uso de opioides;
- Conforme indicado pelo *Health Canada*, a injeção de liberação prolongada de buprenorfina deve ser de administração subcutânea na região abdominal e usada como parte de um plano de tratamento completo que inclui aconselhamento e apoio psicossocial; e
- Deve haver uma redução no preço do medicamento.

O CADTH realizou três avaliações da fentanila para o tratamento da dor disruptiva oncológica. Em 2011 foi avaliado o comprimido sublingual de fentanila, e devido ao preço do medicamento e a ausência de ECR comparando diretamente fentanila comprimido sublingual com outros opioides menos caros disponíveis para o tratamento de dor disruptiva oncológica, foi negada a sua recomendação. Em 2012 foi avaliada a apresentação de fentanila como filme

solúvel bucal, cuja recomendação negada devido ao preço do medicamento exceder em muito o de outros opioides orais disponíveis, e à ausência de ECRs comparando diretamente o filme solúvel bucal de fentanila com outros opioides menos caros para o tratamento da dor oncológica disruptiva. Em 2017 foi avaliado o comprimido efervescente de fentanila, para a mesma indicação, negado devido à ausência de evidências disponíveis para essa avaliação <sup>85</sup>.

Até a data consultada o CADTH não realizou nenhuma avaliação da oxicodeona em apresentação isolada para indicação do tratamento da dor crônica <sup>86</sup>.

O PBAC já realizou seis avaliações quanto ao uso da buprenorfina adesivo transdérmico para o tratamento de dor crônica severa incapacitante que não responde a analgésicos não narcóticos. Na sua primeira avaliação, em 2005, obteve recomendação favorável. As demais avaliações foram quanto ao aumento da dose permitida, sendo que na última avaliação em 2016 o PBAC recomendou uma quantidade máxima de quatro adesivos e duas repetições de adesivos transdérmicos de buprenorfina. Além disso, o PBAC recomendou que a buprenorfina não seja tratada como intercambiável com quaisquer outros medicamentos. A apresentação de injeção subcutânea da buprenorfina foi avaliada quatro vezes pelo PBAC, para o tratamento da dependência de opioides, sendo negada em 2018 e posteriormente aceita em 2019. O PBAC recomenda a listagem da injeção subcutânea de ação prolongada de buprenorfina para o tratamento de transtorno do uso de opioides <sup>87</sup>.

O PBAC ainda não avaliou a apresentação de fentanila adesivo transdérmico. Outras apresentações foram avaliadas, como o spray nasal para o tratamento da dor oncológica disruptiva, avaliado em 2013 e 2014, com a decisão de não recomendação na listagem de medicamentos do sistema público de saúde da Austrália em ambas as avaliações. A apresentação de comprimido bucal da fentanila foi avaliada duas vezes pelo PBAC em 2015, para o tratamento da dor oncológica disruptiva. Na primeira avaliação foi negada a sua recomendação e na segunda o Comitê recomendou sua listagem dentre os medicamentos subsidiados pelo governo da Austrália. A apresentação de comprimido sublingual da fentanila foi avaliada três vezes pelo PBAC. Em 2014, para o tratamento da dor disruptiva em pacientes com câncer que já estão recebendo terapia opioide de manutenção para dor crônica e são incapazes de tolerar um aumento adicional de morfina, com recomendação negada pelo PBAC. Em 2015, para o tratamento da dor disruptiva em pacientes submetidos a cuidados paliativos para câncer, com recomendação favorável ao seu uso. O PBAC recomenda a fentanila sublingual como segunda linha de tratamento de cuidados paliativos e como primeira linha para pacientes incapazes de engolir opioides orais de liberação imediata. Em 2017, para o tratamento inicial de paciente com câncer com dor disruptiva atribuível a esta condição, com recomendação favorável ao seu uso. O PBAC aumentou a quantidade máxima das apresentações de 100 mcg e 200 mcg de 10 para 20 comprimidos por prescrição para titulação de dose no início do tratamento de pacientes com câncer com dor disruptiva <sup>87</sup>.

O PBAC realizou quatro avaliações da oxicodeona (2014, 2015 e duas em 2019). Por fim, o comitê recomenda o uso da oxicodeona comprimidos genéricos de liberação modificada para o tratamento da dor severa incapacitante <sup>87</sup>.

A buprenorfina pó liofilizado oral e solução injetável são recomendadas pelo SMC para o tratamento da dependência de opioides, em adultos e adolescentes acima de 15 anos de idade em 2017. No mesmo ano o SMC avaliou o uso de adesivos transdérmicos de buprenorfina para o tratamento da dor crônica moderada não oncológica, com

recomendação favorável restrita a pacientes idosos (acima de 65 anos). De acordo com avaliação do SMC, a não inferioridade foi demonstrada entre os adesivos semanais de buprenorfina e tramadol oral duas vezes ao dia em pacientes com dor osteoartítica moderada a grave. A não inferioridade também foi demonstrada entre os adesivos semanais de buprenorfina mais paracetamol oral e codeína mais paracetamol em pacientes com dor osteoartítica grave <sup>88</sup>. Outras cinco avaliações da fentanila transdérmica de outros fabricantes foram realizadas pelo SMC com recomendação negativa <sup>89</sup>.

Em 2003, o SMC recomenda a fentanila transdérmica como uma alternativa de segunda linha para pacientes com dor crônica intratável não oncológica, restrito para pacientes com dificuldade de engolir ou com constipação induzida por opiáceos, cuja dor foi inicialmente controlada por via oral. Em 2009, o SMC aprovou o uso das apresentações spray nasal e sublingual da fentanila para o tratamento da dor disruptiva em adultos que já recebem terapia opioide de manutenção para dor crônica oncológica. Neste mesmo ano, também recomendou a fentanila comprimido bucal para mesma indicação, restrito a pacientes inadequados para outros opioides de ação curta, como morfina oral <sup>90</sup>.

Desde 2004 o SMC recomenda o uso da oxycodona (injeção) para o tratamento da dor moderada a intensa em pacientes com câncer. Restrito a pacientes que têm dificuldade em tolerar a terapia com morfina ou diamorfina (heroína) e que requerem uma alta dose de oxycodona fornecida por bomba de seringa, o que requer o preparo diário de uma bomba de seringa adicional se oxycodona 10mg/mL for usada. Desde 2005 o SMC recomenda o uso da oxycodona comprimidos de liberação prolongada para o tratamento de dor severa não oncológica que requer um analgésico opioide forte. Restrito a pacientes nos quais o sulfato de morfina de liberação controlada é ineficaz ou não tolerado <sup>91</sup>.

## 12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para a dor crônica.

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*chronic pain*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Current Development Status (Indication ( Pain ) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) <sup>92-94</sup>.

Localizaram-se os medicamentos potenciais apresentados no quadro 11.

### Quadro 11: Medicamentos potenciais para dor crônica.

| Nome do princípio ativo | Mecanismo de ação           | Via de administração      | Estudos de eficácia  | Aprovação para as indicações consideradas |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|---|
| Fasiumab                | Antagonista de receptor NGF | Subcutânea<br>Intravenosa | <b>Fase 3<sup>a</sup></b><br>Dor crônica relacionada à dor lombar; osteoartrite de joelho ou quadril | <b>Anvisa, EMA, FDA</b><br>Sem registro   |
| Resiniferatoxin         | Agonista de receptor VR-1   | Intra-articular           | <b>Fase 3<sup>b</sup></b><br>Dor crônica relacionada à osteoartrite de joelho                        | <b>Anvisa, EMA, FDA</b><br>Sem registro   |



|           |                             |            |   |  |
|-----------|-----------------------------|------------|---|--|
| Tanezumab | Antagonista de receptor NGF | Subcutânea | <b>Fase 3</b><br>Dor crônica relacionada à osteoartrite <sup>a</sup> de joelho; dor oncológica <sup>c</sup> | <b>Anvisa e EMA, FDA</b><br>Sem registro |
|-----------|-----------------------------|------------|---|--|

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 20/04/2021.**

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*; NGF – fator de crescimento neural, do inglês *nerve growth factor*; receptor VR-1 – receptor vaniloide 1.

<sup>a</sup> Concluído

<sup>b</sup> Ainda não recrutando

<sup>c</sup> Ativo, não recrutando

O fasinumab e o tanezumab consistem em anticorpos recombinantes humanizados, dirigidos ao fator de crescimento neural (NGF). A eficácia e a segurança do fasinumab no controle da dor crônica lombar moderada a grave e da dor decorrente da osteoartrite do joelho e quadril estão em análise <sup>96,97</sup>. Nos estudos de fase 3 com o medicamento para tais indicações, foram admitidos pacientes com dor lombar crônica que apresentavam alívio insuficiente ou intolerância a acetaminofeno, analgésicos não esteroidais ou opioides <sup>98</sup>.

Por sua vez, o tanezumabe está em fase 3 clínica para dor oncológica e dor crônica moderada a grave decorrente de osteoartrite de joelho e quadril. Está em avaliação a eficácia e a segurança de uma dose do medicamento por via subcutânea a cada oito semanas para as referidas indicações clínicas <sup>99,100</sup>. A companhia farmacêutica que o desenvolve tem a expectativa de que seja lançado para a indicação de dor oncológica no ano de 2022, nos Estados Unidos da América <sup>101</sup>.

O resiniferatoxin, um agonista não opioide de receptor VR-1 (receptor vaniloide 1), está em fase 3 de pesquisa clínica para analgesia da dor crônica moderada a grave relacionada à osteoartrite de joelho, por via intrarticular. O medicamento será testado em pacientes adultos, de 35 a 85 anos de idade, previamente tratados com pelos menos duas categorias de terapias <sup>102</sup>. A eficácia do medicamento para alívio de dor oncológica (por via intratecal) também está sendo testada, mas ainda em fase 2 de pesquisa clínica <sup>101</sup>.

Foi identificado o pedido de patente BR 12 2020 000247 6 A2, referente à fentanila e à buprenorfina, depositada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) em 23/07/2007, que ainda está em análise. Não foi localizada patente de produto relacionada à oxícodona <sup>103</sup>.

### 13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança dos opioides fortes (fentanila, oxícodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica é baseada em 37 estudos ECRs de fase III. Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de interesse e eventos adversos gerais, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório (que comparava todas as intervenções).

As evidências clínicas sumarizadas mostram que, no geral, os opioides fortes foram superiores ao placebo na população de dor crônica, porém quando comparados entre si (por meio de NMA) não apresentam diferença estatisticamente significante com relação aos desfechos de eficácia. Quanto à segurança, os resultados sugerem que há maior risco de eventos adversos gerais com opioides fortes quando comparados ao placebo. Entretanto, considerando que os estudos incluídos tinham risco de viés incerto ou alto e que o corpo de evidências incluiu análises indiretas, houve redução da qualidade da evidência, tanto para eficácia como para eventos adversos gerais.

Nas análises para dor oncológica não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos morfina, tapentadol e oxicodona para redução de dor. Não houve diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos (OR=0,94; IC 95%: 0,51 a 1,74), nem entre morfina e oxicodona (OR=0,57; IC 95%: 0,29 a 1,13). O perfil de segurança do tapentadol é superior ao da morfina, com menor chance de produzir eventos adversos gerais (tapentadol: morfina, OR=0,54; IC 95%: 0,36 a 0,79) ou gastrointestinais. Entretanto, não há diferença estatisticamente significativa entre o tapentadol e os demais medicamentos. Morfina, oxicodona, tapentadol e fentanila causam constipação e sonolência de forma semelhante. O tapentadol produz menos náusea, e os demais produzem esse efeito de forma semelhante.

Nas análises em rede para dor musculoesquelética, para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, não se observou diferença significativa entre eles em relação à dor. Não foi observada diferença significativa na análise de sensibilidade para origem da dor para o desfecho dor por dor lombar mensurado por qualquer escala, nas comparações entre tratamentos farmacológicos versus placebo e nas terapias ativas comparadas entre si. Em relação aos eventos adversos observou-se diferença significativa entre todos os opioides (a exceção da buprenorfina) e placebo sendo maior a chance de EA nos grupos que receberam tratamento ativo.

Em relação à dor neuropática, não houve diferença estatisticamente significante entre os tratamentos ativos para redução da dor, mas todos foram melhores do que placebo (buprenorfina: MD = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44], tapentadol: MD = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53], oxicodona: MD = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]). O uso do tapentadol está associado a menor chance de eventos adversos em geral do que oxicodona. Para incidência de eventos adversos graves, constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significante entre tratamentos ativos.

Ressalta-se o alerta da Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain*, IASP) de que apesar da terapia com opioides de baixa dose em médio prazo em pacientes com dor crônica cuidadosamente selecionados e monitorados ser útil, o seu uso contínuo a longo prazo, a tolerância, dependência e outras adaptações comprometem a eficácia e a segurança destes medicamentos <sup>104</sup>. Os opioides afetam vários sistemas corporais e podem causar várias complicações graves como dependência medicamentosa, depressão respiratória, intoxicação e morte <sup>105</sup>.

Observa-se um impacto relevante com a incorporação dos opioides fortes no SUS. Estima-se que gere um gasto incremental de R\$ 12 milhões no primeiro ano e em torno de R\$ 84 milhões ao final de cinco anos, caso os três medicamentos avaliados fossem incorporados. Além do impacto para o sistema de saúde, destaca-se também o impacto da dor crônica sobre os pacientes, devido à alta prevalência da doença e aos custos dos medicamentos, além da alta morbidade e mortalidade associada à prescrição de opioides. Destacam-se as seguintes limitações da análise do impacto orçamentário: os valores de *market share* utilizados foram embasados no consumo de opioides em sete hospitais brasileiros, não precisamente para indicação de dor crônica, e estes dados podem não refletir a realidade do país como um todo; além disso esta análise considerou apenas os custos com a aquisição dos medicamentos citados, não sendo abordados os custos adicionais associados ao tratamento dos eventos adversos, custos relacionados à incapacidade devido a dor crônica, devido à ausência destes dados na literatura.

Com relação à avaliação econômica, a análise de custo-minimização indica que os custos incrementais anuais do tratamento com os opioides fortes são superiores ao do tratamento com metadona e morfina, na perspectiva do SUS. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.237,60; R\$ 8.235,84; R\$ 9.117,60 e R\$ 9.700,80 da fentanila em relação aos medicamentos oxicodona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Como limitação deste estudo, destacamos a utilização apenas dos custos de aquisição dos medicamentos.

Portanto, com relação à incorporação dos opioides fortes no SUS é necessário ponderar alguns aspectos, como os efeitos dos opioides fortes na redução da dor, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os opioides fortes para redução de dor. Além das limitações dos estudos incluídos, os custos envolvidos no tratamento da dor crônica gerando um impacto relevante, a necessidade de realizar um monitoramento adequado quanto ao uso dos opioides, bem como o potencial de incidência de eventos adversos e até de dependência a estes medicamentos.

#### **14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 05 e 06 de maio de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica no SUS. A deliberação considerou os resultados das análises diretas (quando disponíveis) e indiretas, que não mostraram diferença estatisticamente significante entre os opioides fortes avaliados e aqueles disponíveis atualmente no SUS, seja em termos de eficácia ou segurança.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

#### **15. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 65 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 35 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec,

em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. 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. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 15.1. Contribuições técnico-científicas

Das 30 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, houve 15 contribuições contrárias à recomendação preliminar da Conitec e 15 a favor. Contudo, dentre as contribuições a favor, apenas uma realmente concordou com a recomendação. Foram anexadas 4 referências e avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

#### 15.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (86,7%), predominando profissionais da saúde (92,3%) (**TABELA 10**).

**Tabela 10:** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 44 de acordo com a origem.

| Tipo de Contribuição                    | N         | %           |
|---|-----------|-------------|
| <b>Pessoa Física</b>                    | <b>26</b> | <b>86,7</b> |
| Paciente                                | 1         | 3,8         |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 0         | 0           |
| Profissional de saúde                   | 24        | 92,4        |
| Interessado no tema                     | 1         | 3,8         |
| <b>Pessoa Jurídica</b>                  | <b>4</b>  | <b>13,3</b> |
| <b>Total</b>                            | <b>30</b> | <b>100</b>  |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 73% dos pacientes eram do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (77%), na faixa etária de 25 a 39 anos (44%) e da região Sudeste (47%) (**TABELA 1111**).

**Tabela 11:** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 44 por meio do formulário técnico científico.

|                            | Tipo de Contribuição | N  | %  |
|----------------------------|----------------------|----|----|
| <b>Sexo</b>                | Feminino             | 19 | 73 |
|                            | Masculino            | 7  | 27 |
| <b>Cor ou Etnia</b>        | Amarelo              | 0  | 0  |
|                            | Branco               | 20 | 77 |
|                            | Indígena             | 0  | 0  |
|                            | Pardo                | 6  | 23 |
|                            | Preto                | 0  | 0  |
| <b>Faixa etária</b>        | menor 18             | 0  | 0  |
|                            | 18 a 24              | 0  | 0  |
|                            | 25 a 39              | 11 | 44 |
|                            | 40 a 59              | 11 | 44 |
|                            | 60 ou mais           | 3  | 12 |
| <b>Regiões brasileiras</b> | Norte                | 1  | 3  |
|                            | Nordeste             | 7  | 23 |
|                            | Sul                  | 3  | 10 |
|                            | Sudeste              | 14 | 47 |
|                            | Centro-oeste         | 5  | 17 |

### 15.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições referentes a evidência clínica, foram identificadas oito a favor da recomendação preliminar do dossiê. Contudo, apenas uma argumentou que realmente fosse a favor da recomendação, representada pelo trecho a seguir:

*“O risco do uso de opioides está no desenvolvimento da dependência no curso de um tratamento médico, além de pacientes, vem crescendo substancialmente o uso abusivo e o desenvolvimento de dependência por profissionais da saúde que têm acesso a opioides, com prevalência estimada de 22,7% no país. O uso de opioides de forma indiscriminada pode desencadear o início dos transtornos psiquiátricos, sendo um dos fatores da alta prevalência de comorbidades entre os usuários (...). A oxicodona é considerada o remédio mais perigoso do mundo, pois além de o opioide ser altamente viciante, sua capacidade de anular as dores físicas e promover uma sensação de relaxamento e euforia atrai muitos consumidores.”*

As demais contribuições foram identificadas erroneamente como concordante com a recomendação preliminar e, na realidade, eram a favor da incorporação de opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica são representadas pelo trecho a seguir:

*“O uso de opióides para o tratamento da dor crônica oncológica já está bem estabelecido e a liberação daqueles que não estão sendo utilizados ainda pelo pacientes do SUS irá trazer uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos.”*

Dentre as contribuições, foram identificadas seis contrárias às recomendação preliminar de não incorporação de opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica representadas pelos trechos a seguir:

*“Dada a relevância desses pacientes e a necessidade de adequação do Relatório de Recomendação da CONITEC para atender as atuais recomendações do PCDT alguns ajustes metodológicos são necessários, havendo a necessidade de elaboração de nova revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia e segurança de Transtec® (buprenorfina de alta dosagem) nesta população frente a morfina e metadona”.*

*“É importante destacar que a revisão sistemática conduzida no Relatório de Recomendação da CONITEC, considerou como comparadores metadona e morfina, tratamentos disponíveis no SUS, e tapentadol. O uso de tapentadol como comparador foi utilizado sob a justificativa de auxiliar na conformação da meta-análise e viabilização das comparações indiretas, uma vez que não foram identificados estudos com comparações diretas entre os comparadores disponíveis no SUS e as intervenções de interesse. Entretanto, buprenorfina transdérmica possui estudos específicos em pacientes com dor oncológica em comparação direta com morfina (20–23) e que poderiam ter sido utilizados no relatório.”*

Nas contribuições foram citados pelos participantes estudos que deveriam ter feito parte do relatório. Os motivos de exclusão dos estudos sugeridos na consulta pública estão descritos no quadro 12.

**Quadro 12.** Motivo de exclusão dos estudos citados na consulta pública nº 44 /2021

| Estudo             | Motivo de exclusão  |
|--------------------|---|
| Pace et al., 2007  | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação |
| Corli et al., 2016 | Delineamento do estudo: estudo de fase IV                                   |

|                     |   |
|---------------------|---|
| Leppert et al. 2019 | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação |
| Nosek et al., 2017  | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação |

Foram anexadas quatro referências relacionadas a evidência clínica, sendo um documento o formulário do DATASUS com as contribuições da Grünenthal Do Brasil Farmacêutica Ltda, dois artigos e uma nota técnica do governo de Minas Gerais.

**Quadro 13** Arquivos anexados por formulário técnico-científico, relacionados à evidência clínica, na consulta pública nº 44/ 2021

| Estudo                                    | Motivo de exclusão  |
|---|---|
| Nota Técnica nº 2/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2021 | NOTA TÉCNICA SOBRE TRATAMENTO DA DOR COM OPIOIDES PÓS-INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA  |
| Ahn et al., 2017                          | Delineamento do estudo: combinação de vários delineamentos de estudos, desde revisão sistemática, ECR, estudos observacionais retrospectivos e análise exploratória |
| Griessinger et al., 2007                  | Delineamento do estudo: estudo observacional  |
| Przeklasa-Muszyńska et al.,2011           | Delineamento do estudo: não teve intervenção no estudo  |

### 15.1.3. Avaliação econômica

Houve 18 contribuições alusivas à avaliação econômica. Cinco contribuições discordaram da decisão preliminar da CONITEC, que podem ser representadas pelo trecho a seguir

*“A dor neuropática crônica impacta de 13 a 30% nos casos de dor, representando um sofrimento, uma perda financeira individual, coletiva, e para a previdência com absenteísmo profissional. Representa maior permanência hospitalar e imobilização de leitos. Representa um sofrimento individual com busca de maiores e mais sofisticados meios de resolução, com maior custo.”*

Treze contribuições concordaram, porém apenas duas tiveram comentários sendo estes contrários à decisão da CONITEC:

*“melhor tratar a dor do que o paciente sofrer e não conseguir trabalhar.”*

*“O que a princípio pode parecer um custo maior, a médio e a longo prazo vai mostrar uma economia de custos”.*

A empresa Grünenthal Do Brasil Farmacêutica Ltda apresentou uma nova avaliação econômica considerando o uso de buprenorfina de alta dosagem (Transtec®) mas mantendo a metodologia apresentada pelo grupo elaborador com pequenas alterações, como a adequação da dose de buprenorfina de baixa dosagem (Restiva®). Os dados de custo unitário, posologia e horizonte de tempo foram mantidos. Os resultados da análise de custo-minimização do requerente,

avaliando todos os esquemas terapêuticos com opioides fortes, mostrou que os custos incrementais anuais do tratamento com os opioides fortes são superiores aos do tratamento com metadona e morfina, na perspectiva do SUS. Os resultados também mostraram que a inclusão do Transtec® traria um custo incremental (tabela 14). Destaca-se que a avaliação de incorporação de medicamentos no SUS pela Conitec considera a Denominação Comum Brasileira (DCB) do medicamento e não são avaliadas marcas específicas de medicamentos. Também ressaltamos que para esta análise foram consultadas as informações da bula do medicamento (Restiva®) como consta na parte de ficha técnica da tecnologia, mas para os cálculos da avaliação econômica e impacto orçamentário foram considerados a dose média descrita em bula e o preço de compras públicas para este medicamento no Banco de Preços em Saúde.

**Tabela 12.** Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com opioides fortes (fentanila, oxicodona, buprenorfina e buprenorfina de alta dosagem) apresentado pelo requerente.

| Custo incremental/ paciente/ ano (Custo-minimização) |                 |                  |                  |                |                 |
|--|-----------------|------------------|------------------|----------------|-----------------|
| <b>Fentanila</b>                                     | -R\$3.938,88    | -R\$4.178,40     | -R\$6.237,60     | -R\$9.117,60   | -R\$9.700,80    |
| R\$3.938,88  | <b>Restiva®</b> | -R\$239,52       | -R\$2.298,72     | -R\$5.178,72   | -R\$5.761,92    |
| R\$4.178,40  | R\$239,52       | <b>Transtec®</b> | -R\$2.059,20     | -R\$4.939,20   | -R\$5.522,40    |
| R\$6.237,60  | R\$2.298,72     | R\$2.059,20      | <b>Oxicodona</b> | -R\$2.880,00   | -R\$3.463,20    |
| R\$9.117,60  | R\$5.178,72     | R\$4.939,20      | R\$2.880,00      | <b>Morfina</b> | -R\$583,20      |
| R\$9.700,80  | R\$5.761,92     | R\$5.522,40      | R\$3.463,20      | R\$583,20      | <b>Metadona</b> |

#### 15.1.4. Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas oito contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo que sete foram contrárias à recomendação inicial da Conitec e duas a favor. Contudo, conclui-se que as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar na realidade discordavam dela:

*“O uso de opióides para o tratamento da dor crônica oncológica já está bem estabelecido e a liberação daqueles que não estão sendo utilizados ainda pelo pacientes do SUS irá trazer uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos.”*

A empresa Grünenthal Do Brasil Farmacêutica Ltda recriou a análise de impacto orçamentário restringindo a população alvo para pacientes com dor crônica oncológica, que já estão em tratamento com opioides, mas que não estão conseguindo o correto manejo da dor. Mantendo a metodologia apresentada, foram aplicados dois filtros extras para conseguir estimar a população elegível de pacientes com dor crônica oncológica necessitando rotacionar os opioides para conseguir então o correto manejo da dor. Além disso, foram feitos dois cenários, um cenário base onde manteve-se o *market share* utilizado na análise, ou seja, Transtec® em seu primeiro ano teria 30% do mercado aumentando 5% ao ano, atingindo 50% de participação no mercado após 5 anos e um cenário alternativo, onde reduziu-se esses *market shares*



para que em seu primeiro ano tivesse 5% do mercado aumentando 5% ao ano, atingindo 25% após 5 anos. Segundo a empresa, esse cenário alternativo foi criado com o objetivo de apresentar um cenário mais conservador, pois se Transtec® tivesse 30% do mercado logo no primeiro ano, já estaria superando a participação do mercado de metadona. Os resultados encontrados pelo requerente, independentemente do cenário e com uma população restrita a pacientes oncológicos, mostrou que a incorporação de Transtec® estaria relacionada com um incremento de custos de R\$ 2.206.954 após 5 anos. Destacamos que a avaliação do impacto orçamentário apresentado no relatório considerou a demanda de pacientes com dor crônica em geral e não foram apresentados resultados por subgrupos de tipos de dor específicos.

#### **15.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas**

*“Para um paciente oncológico, ter um melhor controle da dor, como ocorre com a buprenorfina na busca da cura do câncer é fundamental pra atenuar o sofrimento.”*

*“Os pacientes que sofrem com dor crônica precisam de mais respeito e atenção do serviço público e já passou da hora de se atualizar esse PCDT.”*

*“Que sejam disponibilizados os opioides necessários ao tratamento de todas as formas de dores nas situações indicadas.”*

#### **15.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Das 35 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 15 foram contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec, 18 contrárias e duas opinaram com “não concordo e não discordo”.

Apenas uma referência foi anexada, sendo avaliada de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

##### **15.2.1 Perfil dos participantes**

Todas as contribuições de experiência ou opinião foram de pessoas físicas, predominando profissionais de saúde (60%) (**Tabela 15**).

**Tabela 13:** Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 44 de acordo com a origem.

| Tipo de Contribuição                    | N  | %   |
|---|----|-----|
| <b>Pessoa Física</b>                    | 35 | 100 |
| Paciente                                | 5  | 14  |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 6  | 17  |
| Profissional de saúde                   | 21 | 60  |
| Interessado no tema                     | 3  | 9   |
| <b>Pessoa Jurídica</b>                  | 0  | 0   |
| <b>Total</b>                            | 35 | 100 |

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (74%), de cor branca (71%), faixa etária de 40 a 59 anos (52%) e da região Sudeste (31%) (Tabela 16).

**Tabela 14:** Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 44 por meio do formulário de experiência ou opinião.

| Tipo de Contribuição       | N  | %  |
|----------------------------|----|----|
| <b>Sexo</b>                |    |    |
| Feminino                   | 26 | 74 |
| Masculino                  | 9  | 26 |
| <b>Cor ou Etnia</b>        |    |    |
| Amarelo                    | 0  | 0  |
| Branco                     | 25 | 71 |
| Indígena                   | 0  | 0  |
| Pardo                      | 10 | 29 |
| Preto                      | 0  | 0  |
| <b>Faixa etária</b>        |    |    |
| menor 18                   | 0  | 0  |
| 18 a 24                    | 1  | 3  |
| 25 a 39                    | 14 | 42 |
| 40 a 59                    | 17 | 52 |
| 60 ou mais                 | 1  | 3  |
| <b>Regiões brasileiras</b> |    |    |
| Norte                      | 1  | 3  |
| Nordeste                   | 5  | 14 |
| Sul                        | 11 | 31 |
| Sudeste                    | 11 | 31 |
| Centro-oeste               | 6  | 17 |
| País estrangeiro           | 1  | 3  |

### 15.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 21 contribuições sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias. Dez contribuições concordaram com a recomendação da CONITEC. Por meio da argumentação apresentada, conclui-se que

as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar na realidade discordavam dela. As recomendações equivocadas podem ser representadas pelos trechos a seguir:

*“Sou médica anestesiológica, com área de atuação em clínica de dor há 25 anos., A disponibilização de medicações analgésicas de uso contínuo para pacientes com dor crônica permite aderência adequada ao tratamento, com resultados positivos no controle da dor. A possibilidade de rodízio de opioides trará grandes benefícios para pacientes com dor crônica.”*

*“Concordo com a necessidade destes medicamentos opioides serem incluídos no sistema único de saúde devido à alta prevalência de dor crônica na população geriátrica.”*

Foram nove contribuições que discordaram com a recomendação preliminar, apresentando argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“O uso de opioides fortes como fentanil e buprenorfina que tem a apresentação transdérmica, apesar de mais dispendioso, em alguns casos é a única opção para pacientes com dor que desejam ir para casa e que não tem via oral disponível e já estão refratários aos opioides disponíveis no SUS atualmente. Sou oncologista e lido com isso, por exemplo, nos casos de dor crônica refratária em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Esses acabam permanecendo em regime de internação hospitalar para controle de dor, longe de familiares e sujeitos a infecções. As medicações citadas deveriam estar disponíveis para casos bem selecionados”.*

*“A revisão realizada não levou em consideração que as indicações destes opioides fortes podem ser relacionadas à comodidade posológica (visto que a morfina precisa ser feita numa frequência de 6 vezes ao dia, o que pode dificultar a aderência do paciente ao tratamento, levando à perpetuação de sua dor e maior índice de internamento hospitalar, o que acaba onerando os custos) e via de administração (visto que fentanil e buprenorfina tem formulações transdérmicas, o que auxilia no tratamento de pacientes com intolerância gastrointestinal à outros opioides, ou que se encontram impossibilitados de utilizar a via oral ou enteral para administração dos medicamentos).”*

Foram duas contribuições que não discordaram ou concordaram com a recomendação preliminar, representadas pelo trecho a seguir:

*“Sugiro que seja valorizado o profissional especialista em Dor, na prescrição de opioides fortes e sua presença necessária em hospitais especializados”.*

### 15.2.3 Experiência como paciente

Foram recebidas cinco contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, destas duas concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC e três discordaram. Todas as contribuições que concordaram não registraram comentários.

Foram 3 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A declaração de que os medicamentos analisados não apresentam diferença em comparação com os já incluídos não condiz.”*

*“A dor precisa ser tratada, sentir dor não é normal e não precisamos viver com ela. É preciso ter disponibilidade de medicações que possam resolver.”*

*“Faço uso contínuo dos opióides fortes. Sem eles, impossível suportar as dores.”*

Foi anexada uma referência pelos profissionais de saúde, sendo esta uma duplicata de um artigo.

### 15.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas seis contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas. Destas, cinco discordaram da recomendação preliminar da CONITEC. Uma contribuição indicou concordar com a recomendação preliminar, mas estava equivocada, apresentando o seguinte comentário:

*“O adesivo transdermico é muito eficaz, cômodo é fácil de usar é uma forma farmacêutica excelente pois não há necessidade de mecanismos de primeira passagem pelo fígado, não há necessidade de “lembrar da dor” para tomar o medicamento... é muito bom para o paciente...”*

As contribuições que discordaram da recomendação preliminar se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Minha mãe de 89 anos sempre se queixou de dor, sempre cantou para acalmar a mesma dor que tinha por décadas, já usou e usa vários medicamentos (...) Ela até usou o Oxycontin - oxicodona, mas era muito caro - mais de 900 reais a caixa, e tb não dava esses benefícios que percebemos agora. A médica mudou para esse novo medicamento (Palexis LP - tapentadol) e o custo é de menos de 80 reais a caixa.*

*Claro que ela pode comprar o medicamento, mas e as pessoas que não podem fazer o mesmo? tomam a codeína que tem no posto e com os inúmeros efeitos colaterais? ou já passa a usar a morfina quando essa codeína não funciona mais? Quantos pacientes estariam melhores, internando menos, indo menos ao SUS ou pegando menos medicações para aliviar os efeitos colaterais, se esse novo Palexis estivesse no SUS mesma opção.”*

*“Restiva, praticamente não teve efeito colateral, mas aumentou tanto a dose para diminuir a dor, que ficou inviável. Oxycodona, não conseguiu perceber os efeitos positivos, pois os efeitos colaterais fizeram abandonar o tratamento.”*

### **15.2.5 Interessados no tema**

Foram recebidas três contribuições de interessados no tema, destas duas concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC e uma discordou. A contribuição que discordou da decisão da CONITEC não fez comentário. As contribuições que concordaram podem ser representadas pelo trecho a seguir:

*“Transparência e consulta popular são essenciais para um Estado de bem estar social pleno”.*

### **15.3. Avaliação global das contribuições**

A Consulta Pública nº 44 foi realizada entre os dias 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 65 contribuições, sendo 30 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 35 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Nas contribuições técnico-científicas, 50% das contribuições discordaram e 50% concordaram com a decisão da CONITEC. Já as contribuições sobre experiência ou opinião, 51% discordaram, 43% concordaram e 6% não concordaram e nem discordaram. As contribuições abordaram principalmente sobre a necessidade de incorporação dos opióides fortes para dor oncológica. A empresa Grünenthal Do Brasil Farmacêutica Ltda apresentou uma nova avaliação econômica e um novo impacto orçamentário considerando o uso de buprenorfina de *alta dosagem* (Transtec®) mas mantendo a metodologia apresentada pelo grupo elaborador com pequenas alterações, como a adequação da dose de buprenorfina de baixa dosagem (Restiva®). Os dados de custo unitário, posologia e horizonte de tempo foram mantidos. Para o impacto orçamentário a população foi restrita a pacientes oncológicos. Os resultados do requerente mostraram que a inclusão do Transtec® traria um custo incremental, invalidando a inclusão do medicamento. Destaca-se que a avaliação de incorporação de medicamentos no SUS pela Conitec, os cálculos da avaliação econômica e impacto orçamentário foram considerados a dose média descrita em bula e o menor preço de compras públicas para este medicamento no Banco de Preços em Saúde.

## 16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 99ª Reunião Ordinária, no dia 01 de julho de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica. Os membros presentes entenderam que não foram enviadas evidências adicionais para que houvesse mudança da sua recomendação preliminar. Além dos conteúdos das contribuições, foi discutido que o SUS já disponibiliza opioides ou opiáceos fortes para o tratamento da dor e que há a necessidade de enfoque no tratamento não medicamentoso como parte da abordagem das condições dolorosas e de capacitação médica na prescrição de opioides. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 639/2021.

## 17. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 46, DE 20 DE JULHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica.

Ref.: 25000.062900/2021-12, 0021719009.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## **ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS**

### **Parecer Técnico-Científico** **Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica**

Brasília – DF

2021

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este Parecer Técnico-Científico se refere à avaliação de incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela equipe de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica, na perspectiva do SUS.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

Para a realização dessa análise foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):

**Título/pergunta:** Qual a eficácia e segurança da fentanila, oxicodona e buprenorfina para o tratamento da dor crônica?

**População-alvo:** Pacientes com dor crônica

**Tecnologia:** Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina)

**Comparador:** Placebo, morfina, metadona, tapentadol, um versus o outro

**Processo de busca e análise de evidências clínicas:** Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas Medline (PUBMED) e EMBASE. Foram encontradas 8873 publicações e, ao final, foram incluídos 37 ECRs.

**Síntese das evidências clínicas:** Dor oncológica: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos: morfina e tapentadol (DMP=-1,11, IC 95%: -3,60 a 1,37), entre morfina e oxicodona (DMP=-2,06, IC 95%: -4,56 a 0,44) e entre tapentadol e oxicodona (DMP=-0,95, IC 95%: -3,43 a 1,54) para redução de dor. Não há diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos (OR=0,94; IC 95%: 0,51 a 1,74), nem entre morfina e oxicodona (OR=0,57; IC 95%: 0,29 a 1,13). O perfil de segurança do tapentadol é melhor do que a morfina, com menor chance de eventos adversos em geral (OR=0,54; IC 95%: 0,36 a 0,79). O tapentadol também tem menor chance de produzir eventos adversos gastrointestinais do que a morfina (OR=0,33, IC 95%: 0,15 a 0,72), porém, não há diferença estatisticamente significativa entre os demais. Morfina, oxicodona, tapentadol e fentanila causam constipação e sonolência de forma semelhante. O tapentadol produz menos náusea, e os demais produzem esse efeito de forma semelhante.

Dor musculoesquelética: Para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, fentanil produziu maior redução de dor do que a oxicodona de liberação controlada – CR (DMP=-2,28, IC 95%: -4,49 a -0,07). Na análise de sensibilidade para origem da dor para o desfecho “dor lombar mensurada por qualquer escala”, a oxicodona IR foi melhor do que o placebo (DMP=-0,99, IC 95%: -1,97 a -0,02). Da mesma forma, para dor de osteoartrite, a oxicodona IR também foi superior a placebo para redução de dor (DMP=-3,05, IC 95%: -3,29 a -2,80). Nas comparações para o desfecho de incapacidade, observa-se que a morfina provoca mais incapacidade do que placebo (DMP=0,41, IC 95%: 0,08 a 0,75). Quanto aos eventos adversos, todos os opioides (à exceção da buprenorfina) resultaram em maior risco de apresentar constipação, náusea e tontura.

Dor neuropática: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos para redução da dor; e todos foram superiores ao placebo (buprenorfina: DM = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44], tapentadol: DM = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53], oxicodona: DM = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]). Tapentadol tem menor chance de causar eventos adversos em geral do que oxicodona. Para incidência de eventos adversos graves, constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamentos ativos.

Dor não específica: Para o desfecho redução de dor, pacientes tratados com fentanila tiveram menos dor do que aqueles

tratados com morfina, com certeza muito baixa. Com certeza baixa, a morfina foi mais efetiva do que a oxicodona e a buprenorfina, melhor do que o placebo. No que se refere ao perfil de segurança dos opioides para dor crônica não específica, não houve diferença na incidência geral de eventos adversos entre fentanila e morfina, assim como não houve entre buprenorfina e placebo, ambos com muito baixa certeza.

### Qualidade da evidência:

#### Avaliação pelo Cinema (comparações indiretas):

##### Dor crônica oncológica

| <i>Intervenções comparadas</i> | <i>Desfecho – redução de dor</i> | <i>Desfecho – Incidência de eventos adversos</i> |
|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Morfina vs. Oxicodona          | Muito baixa                      | Baixa  |
| Morfina vs. Tapentadol         | Moderada                         | Moderada   |
| Oxicodona vs. Tapentadol       | Muito baixa                      | Baixa  |

##### Dor crônica musculoesquelética

| <i>Intervenções comparadas</i> | <i>Desfecho – redução de dor</i> |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Fentanila vs. Morfina          | Muito baixa                      |
| Fentanila vs. Placebo          | Muito baixa                      |
| Morfina vs. Oxicodona          | Baixa                            |
| Morfina vs. Placebo            | Baixa                            |
| Oxicodona CR vs. Oxicodona IR  | Muito baixa                      |
| Oxicodona CR vs. Placebo       | Muito baixa                      |

##### Dor crônica neuropática

| <i>Intervenções comparadas</i> | <i>Desfecho – redução de dor</i> | <i>Desfecho – Incidência de eventos adversos</i> |
|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Buprenorfina vs. Oxicodona     | Muito baixa                      | Muito baixa                                      |
| Buprenorfina vs. Tapentadol    | Baixa                            | Muito baixa                                      |
| Oxicodona vs. Tapentadol       | Baixa                            | Muito baixa                                      |

#### Avaliação pelo GRADE (comparações diretas):

##### Fentanila versus morfina para dor crônica não específica

| <i>Desfecho</i>                | <i>Certeza</i> |
|--------------------------------|----------------|
| Dor                            | Muito baixa    |
| Qualidade de vida              | Muito baixa    |
| Preferência dos pacientes      | Baixa          |
| Incidência de eventos adversos | Muito Baixa    |
| Tontura                        | Baixa          |
| Constipação                    | Baixa          |

##### Oxicodona versus morfina para dor crônica não específica

| <i>Desfecho</i>           | <i>Certeza</i> |
|---------------------------|----------------|
| Dor                       | Baixa          |
| Qualidade de vida         | Baixa          |
| Qualidade do sono         | Baixa          |
| Preferência dos pacientes | Baixa          |
| Constipação               | Muito baixa    |
| Sonolência                | Muito baixa    |
| Náusea                    | Muito baixa    |

Buprenorfina versus placebo para dor crônica não específica

| <i>Desfecho</i>                | <i>Certeza</i> |
|--------------------------------|----------------|
| Dor                            | Baixa          |
| Abandono de tratamento         | Muito baixa    |
| Incidência de eventos adversos | Muito baixa    |
| Sonolência                     | Muito baixa    |
| Tontura                        | Muito baixa    |
| Constipação                    | Muito baixa    |

#### 4. CONTEXTO

##### 4.1. Objetivo do parecer

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica na perspectiva do SUS.

##### 4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A atualização do PCDT da Dor Crônica motivou a elaboração desse documento. Há outras opções de opioides fortes com indicação para o tratamento da dor crônica aprovadas pela ANVISA que não se encontram incorporadas ao SUS, como fentanila, oxicodona e buprenorfina.

#### 5. PERGUNTA DE PESQUISA

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

**Tabela 15. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfechos]) estruturada e elaborada pela Secretária Executiva da Conitec.**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>População</b>                | Pacientes com dor crônica  |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina),   |
| <b>Comparação</b>               | Morfina, metadona, placebo, tapentadol e entre os opioides fortes  |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Desfechos primários de eficácia e segurança: redução da dor e incidência de eventos adversos<br>Desfecho secundários: qualidade de vida, qualidade do sono, e eventos adversos específicos como náusea, constipação, sonolência, tontura etc |
| <b>Tipo de estudo</b>           | Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados  |

##### 5.1. População

Pacientes com dor crônica.

##### 5.2. Intervenção

Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina).

### 5.3. Comparador

Morfina, metadona, tapentadol e placebo.

### 5.4. Desfechos

#### 5.4.1. Desfechos de Eficácia

- **Redução da dor - Escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*):** questionário auto-administrado constituído por 24 perguntas divididas em três domínios, isto é, dor, incapacidade e rigidez. A mensuração se refere às últimas 72 horas e pode ser mensurada de diversas formas. A subescala da dor se refere à intensidade da dor. A incapacidade se refere à atividade física, à capacidade do paciente de se movimentar e cuidar de si mesmo. Já a rigidez se refere à sensação de restrição ou dificuldade para movimentar as juntas (54).
- **Redução da dor - Escala numérica de classificação da dor (END):** mensuração da dor de forma unidimensional para adultos, incluindo dor crônica por causa de doenças reumatológicas. A escala mais comumente usada é de 11 itens, isto é, uma versão numérica segmentada da escala visual analógica que também descreve gravidade de dor em extremos (55).
- **Redução da dor - Inventário Breve da dor:** trata-se de um instrumento multidimensional para graduar de zero a 10 itens como intensidade, interferência da dor ao caminhar, atividades diárias, no trabalho, atividades sociais, humor e sono. A dor avaliada é aquela presenciada no momento do questionário, a mais intensa, a menos intensa e a média das últimas 24 horas (56).
- **Redução da dor - Escala visual analógica (EVA):** é uma medida unidimensional de intensidade de dor. Trata-se de uma escala contínua de 10 cm (100 mm), na qual o escore 0 (zero) significa nenhuma dor, e o escore 100 (cem) significa a pior dor que se poderia sentir (55).
- **Incapacidade - Questionário Roland Morris de Incapacidade:** questionário que avalia o desempenho funcional dos participantes constituído por 24 perguntas de auto-resposta dicotômica (sim ou não). O resultado final corresponde à soma das respostas sim. Este resultado pode variar entre 0 e 24, correspondendo o zero a uma pessoa sem queixas e o valor máximo a uma pessoa com limitações muito graves <sup>106</sup>.
- **Proporção de respondedores:** refere-se à proporção de pacientes que alcançaram <sup>3</sup> 50% de diminuição no escore de dor na escala WOMAC, ou na sintomatologia em geral, a partir da linha de base.
- **Avaliação global do paciente:** trata-se de perguntar ao paciente “como a osteoartrite na sua articulação de estudo tem estado nas últimas 48 horas?”. Ao que o paciente responde em uma escala de quatro pontos, na qual 0 (zero) corresponde a muito bem; 1 (um), a bem; 2 (dois), a razoável; e 4 (quatro), a muito ruim.
- **Qualidade de vida - *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey SF-36*):** Questionário multidimensional para avaliação da qualidade de vida formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou domínios, que são: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos

emocionais e saúde mental. Apresenta um escore que vai de 0 (zero) a 100 (obtido por meio de cálculo do *Raw Scale*), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde.

- **Qualidade de vida - *Medical Outcomes Study 12-Item (Short-Form Health Survey SF-12)***: Questionário composto por 12 itens que avaliam as dimensões capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, considerando a percepção do indivíduo em relação a aspectos de sua vida nas quatro últimas semanas. Cada um dos 12 itens possui um conjunto de possíveis respostas distribuídas em uma escala tipo *Likert*, sendo possível, a partir da aplicação de um algoritmo próprio do questionário, serem calculados dois domínios: o físico (*Physical Component Summary* ou PCS) e o mental (*Mental Component Summary* ou MCS). Estes escores variam em uma escala de zero a cem, sendo os valores maiores correlacionados à melhor qualidade de vida <sup>107</sup>.

#### 5.4.2. Desfechos de segurança

- **Incidência de eventos adversos**: gerais, graves, náusea, constipação, entre outros.

#### 5.5. Tipos de estudo

Foram considerados Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) paralelos ou cruzados para inclusão. As revisões sistemáticas recuperadas contribuíram para a escrita do relatório e tiveram suas listas de referências revisadas manualmente.

### 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

#### 6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima 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 14**.

**Quadro 14. Estratégias de busca nas plataformas consultadas em 30/09/2020.**

| Base de dados | Estratégias de busca   | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Embase        | ('chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic pain*' OR 'widespread chronic pain*' OR 'widespread pain*' OR 'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis OR osteoarthritis OR osteoarthritis OR 'degenerative arthritides' OR 'degenerative arthritis' OR 'osteoarthrosis deformans' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'locomotor pain' OR 'pain, musculoskeletal' OR 'nociceptive pain'/exp OR 'somatic pain'/exp OR '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-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 dihydronone OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum | 4.541     |

|        |  |       |
|--------|--|-------|
|        | <p>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 'algotysin' 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 duromorph OR epimorph OR 'microcrystalline morphine suspension' OR miro OR morfin OR morphine 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</p> |       |
| Pubmed | <p>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 Dihydrohydroxycodeinone OR Oxycodonein OR Eucodal OR Theocodin OR Oxycodone Hydrochloride OR Oxycontin OR Pancodine OR Dinarkon OR Oxiconum)) OR ("Buprenorphine"[Mesh] OR Buprenorphine OR Buprenex OR Prefin OR Subutex OR Buprex OR Temgesic OR 6029-M OR RX-6029-M OR Buprenorphine Hydrochloride OR transtec OR butrans OR transdermal patch)) OR ("Morphine"[Mesh] OR Morphia OR "Morphine Chloride" OR "Chloride, Morphine" OR "Morphine Sulfate" OR "Sulfate, Morphine" OR "SDZ 202-250" OR "SDZ 202 250" OR "SDZ202-250" OR "SDZ202 250" OR "SDZ202250" OR MS Contin OR Contin, MS OR Oramorph SR OR Duramorph)) OR (((("Methadone"[Mesh] OR Biodone OR Dolophine OR Metadol OR Metasedin OR Symoron OR Methadone OR hydrochloride OR Hydrochloride, Methadone OR Methadose OR Methex OR Phenadone OR Physeptone OR Phymet OR Pinadone OR Amidone OR Methaddict))) AND (medline[Filter])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))) Filters: MEDLINE Sort by: Publication Date</p>                                   | 4.332 |
| Total  |  | 8.873 |

## 6.2. Seleção de estudos e análise dos dados

**Crterios de incluso:** foram consideradas elegiveis publicações dos tipos revisão sistemática e ensaio clínico randomizado, sem restrição de data de publicação e linguagem, que avaliaram a utilização dos opioides fortes (fentanila, oxiconona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com qualquer tipo de dor crônica, incluindo somente adultos.

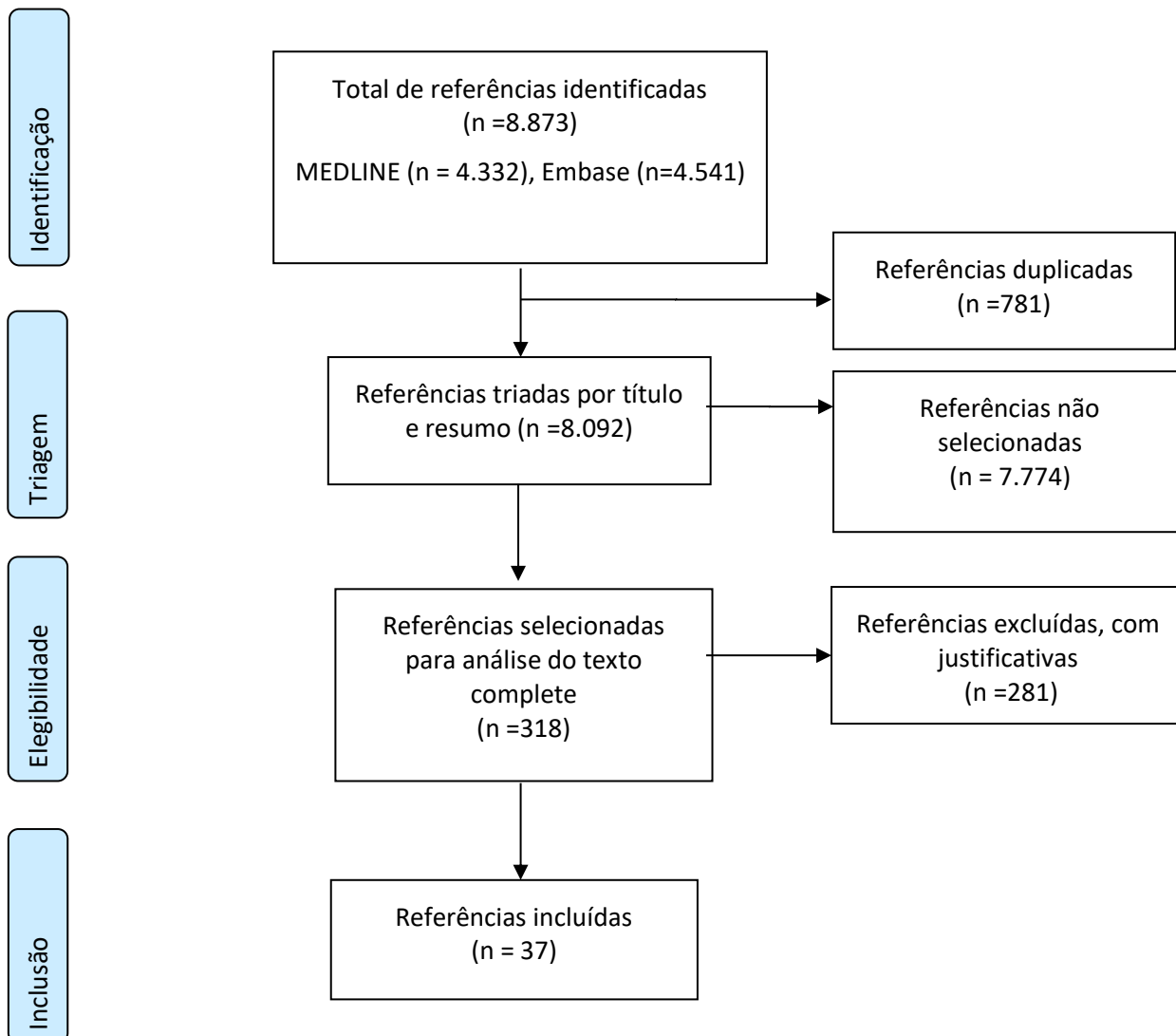
**Crterios de exclusão:** não foram considerados na seleção estudos pré-clínicos, revisões narrativas, estudos observacionais (transversais, coortes, caso-controle), análises exploratórias, séries de casos, relato de caso, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, *pooled-analyses*, *guidelines*, consenso de especialistas, teses e dissertações. Também, foram excluídas publicações que avaliaram outras tecnologias que não aquelas de interesse da pergunta de pesquisa deste PTC, como associações medicamentosas mesmo que incluíssem opioides fortes. Medicamentos que não possuem registro na Anvisa ou que não possuem indicação em bula de tratamento da dor crônica também foram excluídos. Foram excluídos estudos que apresentassem um dos braços de comparação com menos de 50 participantes. Não foram considerados estudos que avaliavam dor aguda, ou dor aguda e crônica de forma conjunta,

exceto se os dados fossem apresentados de forma separada. Caso o tipo da dor não estivesse explícito (agudo ou crônico), o estudo seria excluído.

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 descritos anteriormente, permaneceram 318 publicações para leitura completa (fase 3). Ao final, foram incluídos 37 ECRs. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores independentes. Este processo foi realizado por meio do *Rayyan*, um aplicativo da *Web* desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) <sup>108</sup>. Na Figura 1 pode-se observar o fluxograma da seleção dos estudos e suas etapas. Os estudos excluídos na fase 3 com suas respectivas justificativas são descritos na Tabela 8.

As análises diretas e indiretas dos tratamentos foram realizadas por meio da ferramenta online *Metainsight* <sup>109</sup>.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.





**Tabela 16. Estudos excluídos com justificativa.**

| Autor/ Ano                          | Motivo de exclusão  |
|-------------------------------------|---|
| Ahmedzai, 1997 <sup>110</sup>       | Não houve período de <i>washout</i> entre os crossovers, causando confusão nos resultados   |
| Ahn, 2017 <sup>111</sup>            | Delineamento do estudo: combinação de vários delineamentos de estudos, desde revisão sistemática, ECR, estudos observacionais retrospectivos e análise exploratória                                     |
| Aiyer, 2018 <sup>112</sup>          | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Alford, 2013 <sup>113</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Alharbi, 2016 <sup>114</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Alonso-Babarro, 2003 <sup>115</sup> | Tipo de publicação: editorial   |
| Alper, 2002 <sup>116</sup>          | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Alviar, 2016 <sup>117</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Andersen, 2009 <sup>118</sup>       | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Arai, 2015 <sup>119</sup>           | Delineamento do estudo: <i>pooled analysis</i>  |
| Arner, 1988 <sup>120</sup>          | Delineamento do estudo e tamanho amostral: não se trata de ECR, não tem comparação, tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Arthur, 2015 <sup>121</sup>         | Tipo de paciente e tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação, não são pacientes com dor crônica   |
| Ashaye, 2018 <sup>122</sup>         | Delineamento do estudo: análise de dado secundário  |
| Ashburn, 2010 <sup>123</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Ashburn, 2011 <sup>124</sup>        | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila comprimido bucal (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Ashworth, 2010 <sup>125</sup>       | Delineamento do estudo: análise agrupada de quatro ensaios clínicos   |
| Attal, 2009 <sup>126</sup>          | Delineamento do estudo: revisão narrativa, tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Avouac, 2007 <sup>127</sup>         | Delineamento do estudo e tamanho amostral: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação |
| Bao, 2016 <sup>128</sup>            | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Baron, 2016 <sup>129</sup>          | Tipo de desfecho avaliado: apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes  |
| Baron, 2016 <sup>130</sup>          | Tipo de desfecho avaliado: apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes  |
| Besova, 2000 <sup>131</sup>         | Artigo não recuperado   |
| Binder, 2014 <sup>132</sup>         | Tipo de desfecho avaliado: apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes  |
| Binsfeld, 2010 <sup>133</sup>       | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Bjordal, 2007 <sup>134</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Blagden, 2014 <sup>135</sup>        | Delineamento do estudo: <i>pooled analysis</i>  |
| Böhme, 2003 <sup>136</sup>          | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Boland, 2015 <sup>137</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Bruera, 1996 <sup>138</sup>         | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Bruera, 2004 <sup>139</sup>         | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Buynak, 2009 <sup>140</sup>         | Estudo completo publicado já foi incluído (Buynak 2010)   |
| Buynak, 2009 <sup>141</sup>         | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Buynak, 2009 <sup>142</sup>         | Tipo de publicação: resumo de congresso   |

| Autor/ Ano                     | Motivo de exclusão  |
|--------------------------------|---|
| Caldwell, 1999 <sup>143</sup>  | Tipo de desfecho avaliado: apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes  |
| Caraceni, 2011 <sup>144</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Channell, 2018 <sup>145</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática de estudos de diferentes delineamentos (ECR, observacionais, séries de caso, relato de caso), os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Chaparro, 2013 <sup>146</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Chaparro, 2014 <sup>147</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Chaudhuri, 2015 <sup>148</sup> | Tipo de desfecho avaliado: apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes  |
| Cherny N. 2011 <sup>149</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Chou, 2003 <sup>150</sup>      | Delineamento do estudo e desfecho: revisão sistemática de ECR e estudos observacionais, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes |
| Clark, 2004 <sup>151</sup>     | Delineamento do estudo: <i>pooled analysis</i>  |
| Coluzzi, 2002 <sup>152</sup>   | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila oral (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Cooper, 2017 <sup>153</sup>    | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Cooper, 2017 <sup>154</sup>    | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Corli, 2016 <sup>155</sup>     | Delineamento do estudo: estudo de fase IV   |
| Corli, 2019 <sup>156</sup>     | Delineamento do estudo: análise post hoc  |
| Costa, 2014 <sup>157</sup>     | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Cote, 2014 <sup>158</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Davies, 2012 <sup>159</sup>    | Tipo de publicação e intervenção: resumo de congresso, intervenção com formulações de fentanila que não possuem registro ativo na Anvisa  |
| Deandrea, 2009 <sup>160</sup>  | Delineamento do estudo: revisão sistemática de ECR e de estudos observacionais, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Deeks, 2018 <sup>161</sup>     | Delineamento do estudo: revisão narrativa   |
| Derry, 2016 <sup>162</sup>     | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Deshpande, 2007 <sup>163</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Duhmke, 2004 <sup>164</sup>    | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Dunlop, 2014 <sup>165</sup>    | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Edelsberg, 2011 <sup>166</sup> | Delineamento do estudo e intervenção: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade. A intervenção é outro tipo de fármaco, não inclui os opioides fortes   |
| Edelsberg, 2011 <sup>167</sup> | Delineamento do estudo e intervenção: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade. A intervenção é outro tipo de fármaco e o único opioide é tramadol   |
| Eisenberg, 2005 <sup>168</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Eisenberg, 2006 <sup>169</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Els, 2017 <sup>170</sup>       | Delineamento do estudo: overview de revisões sistemáticas, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |

| Autor/ Ano                        | Motivo de exclusão  |
|-----------------------------------|---|
| Elsayem, 2010 <sup>171</sup>      | Delineamento do estudo: protocolo de ECR  |
| Etropolski, 2009 <sup>172</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Etropolski, 2009 <sup>173</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Etropolski, 2009 <sup>174</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Etropolski, 2010 <sup>175</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Etropolski, 2014 <sup>176</sup>   | Delineamento do estudo: análise agrupada de quatro estudos originais  |
| Evans, 2003 <sup>177</sup>        | Delineamento do estudo: revisão de escopo   |
| Fallon, 2011 <sup>178</sup>       | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila spray nasal (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Fallon, 2011 <sup>179</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Farrar, 1998 <sup>180</sup>       | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Farrar, 2010 <sup>181</sup>       | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila oral (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Finnerup, 2015 <sup>182</sup>     | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Fishman, 2018 <sup>183</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Frank, 2017 <sup>184</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Friedmann, 2011 <sup>185</sup>    | Artigo não recuperado   |
| Fudala, 2003 <sup>186</sup>       | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila sublingual (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Furlan, 2006 <sup>187</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Gaskell, 2016 <sup>188</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Gaskell, 2016 <sup>189</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Gehling, 2011 <sup>190</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática com meta-análise, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Gimbel, 2016 <sup>191</sup>       | Tipo de publicação e intervenção: resumo de congresso, apresentação de buprenorfina HCl filme bucal (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Gombert, 2014 <sup>192</sup>      | Tipo de publicação: carta ao editor   |
| Good, 2014 <sup>193</sup>         | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Gordon, 2010 <sup>67</sup>        | Delineamento do estudo: possui uma fase de titulação e uma fase de extensão aberta  |
| Griebeler, 2012 <sup>194</sup>    | Delineamento do estudo: protocolo de revisão sistemática  |
| Grond, 2009 <sup>195</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Grond, 2009 <sup>196</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Guo, 2018 <sup>197</sup>          | Delineamento do estudo e tamanho amostral: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação |
| Hadley, 2013 <sup>198</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Hale, 2007 <sup>69</sup>          | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Hale, 2010 <sup>199</sup>         | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Hanna, 2008 <sup>200</sup>        | Tipo de intervenção: associação medicamentosa oxicodona/ gabapentina  |
| Hanna, 2008 <sup>201</sup>        | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Hanna, 2020 <sup>202</sup>        | Tipo de população e intervenções: não é dor crônica, intervenções que não são de interesse  |
| Haroutiunian, 2012 <sup>203</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Haumann, 2016 <sup>204</sup>      | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |

| Autor/ Ano                        | Motivo de exclusão  |
|-----------------------------------|---|
| Hayek, 2011 <sup>205</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Hempenstall, 2005 <sup>206</sup>  | Delineamento do estudo e intervenção: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, revisão de escopo aberto que avalia poucos estudos com opioide |
| Hitzeman, 2010 <sup>207</sup>     | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Husebo, 2016 <sup>208</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Inoue, 2017 <sup>209</sup>        | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Inoue, 2018 <sup>210</sup>        | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Jamison, 1998 <sup>211</sup>      | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Jamison, 2013 <sup>212</sup>      | Delineamento do estudo: análise post hoc  |
| Jandhyala, 2013 <sup>213</sup>    | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Kalso, 2004 <sup>214</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Katz, 2010 <sup>215</sup>         | Tipo de desfecho avaliado: titulação de dose, apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes                               |
| Katz, 2015 <sup>68</sup>          | Delineamento do estudo: análise post hoc  |
| Kavanagh, 2009 <sup>216</sup>     | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kavanagh, 2009 <sup>217</sup>     | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kavanagh, 2012 <sup>218</sup>     | Delineamento do estudo: análise post hoc  |
| Kawamata, 2019 <sup>219</sup>     | Delineamento do estudo: análise agrupada de dois ensaios clínicos de braço único  |
| Kelly, 2009 <sup>220</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kelly, 2009 <sup>221</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kelly, 2010 <sup>222</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Khadem, 2013 <sup>223</sup>       | Delineamento do estudo: revisão narrativa   |
| King, 2011 <sup>224</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática de estudos observacionais (de coorte prospectivos e retrospectivos)   |
| King, 2011 <sup>225</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Kopecky, 2015 <sup>226</sup>      | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kosugi, 2014 <sup>227</sup>       | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Koyyalagunta, 2012 <sup>228</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Kress, 2008 <sup>229</sup>        | Tipo de intervenção: FITpatch (matriz transdérmica de fentanila, não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Kress, 2013 <sup>230</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kuperwasser, 2009 <sup>231</sup>  | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kuperwasser, 2009 <sup>232</sup>  | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Kurita, 2010 <sup>233</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Lange, 2017 <sup>234</sup>        | Delineamento do estudo: análise agrupada de dois ensaios clínicos   |
| Lange, 2018 <sup>235</sup>        | Delineamento do estudo: análise agrupada de dois ensaios clínicos   |
| Lee, 2017 <sup>236</sup>          | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Lee, 2017 <sup>237</sup>          | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Leppert, 2011 <sup>238</sup>      | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Leri, 2008 <sup>239</sup>         | Delineamento do estudo: consenso de especialista  |
| Leslie, 2009 <sup>240</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Liu, 2017 <sup>241</sup>          | Delineamento do estudo: revisão narrativa   |

| Autor/ Ano                             | Motivo de exclusão  |
|--|---|
| Liu, 2020 <sup>242</sup>               | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse. Compara morfina vs. Tramadol, dentre outras comparações de não-opioides  |
| Löwenstein, 2011 <sup>243</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Lyseng-Williamson, 2011 <sup>244</sup> | Delineamento do estudo: opinião de especialista   |
| Ma, 2016 <sup>245</sup>                | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Maier, 2002 <sup>246</sup>             | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Manchikanti, 2011 <sup>247</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Martell, 2007 <sup>248</sup>           | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Mathieson, 2019 <sup>249</sup>         | Tipo de publicação e desfecho avaliado: resumo de congresso. Desfecho é redução de dose; não compara entre os opioides  |
| Mathieson, 2019 <sup>250</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Matsumoto, 2005 <sup>251</sup>         | Tipo de intervenção: oximorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Matsuoka, 2017 <sup>252</sup>          | Estudo não finalizado, não apresenta resultados até o momento consultado  |
| May, 2017 <sup>253</sup>               | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, morfina + ibuprofeno vs. morfina vs. ibuprofeno  |
| Mayyas, 2010 <sup>254</sup>            | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| McCann, 2010 <sup>255</sup>            | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse   |
| McNicol, 2003 <sup>256</sup>           | Delineamento do estudo e desfecho: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade. Avalia medicamentos que aliviam os efeitos colaterais causados pelos opioides |
| Mehta, 2016 <sup>257</sup>             | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, inclui duloxetina, venlafaxina , bloqueio de fenol e dronabinol  |
| Meissner, 2009 <sup>258</sup>          | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, medicamento para reverter a constipação induzida por opioides (oxicodona e naloxona orais de liberação prolongada vs. placebo)           |
| Meng, 2017 <sup>259</sup>              | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Mercadante, 2008 <sup>260</sup>        | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Mercadante, 2016 <sup>261</sup>        | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Mercadante, 2018 <sup>262</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Meske, 2018 <sup>263</sup>             | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Michna, 2012 <sup>264</sup>            | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Michna, 2014 <sup>265</sup>            | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Minotti, 1998 <sup>266</sup>           | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, diclofenaco vs. diclofenaco + codeína  |
| Morlion, 2015 <sup>267</sup>           | Delineamento do estudo: revisão narrativa   |
| Mu, 2017 <sup>268</sup>                | Delineamento do estudo: consenso de especialista  |
| Mystakidou, 2001 <sup>269</sup>        | Delineamento do estudo: estudo de braço único   |
| Mystakidou, 2005 <sup>270</sup>        | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, codeína vs. fentanila  |
| Naing, 2013 <sup>271</sup>             | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Nalamachu, 2012 <sup>272</sup>         | Delineamento do estudo: <i>pooled analysis</i>  |
| Nalamachu, 2013 <sup>273</sup>         | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Nalamachu, 2014 <sup>274</sup>         | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Naliboff, 2011 <sup>275</sup>          | Tipo de desfecho: não apresenta o resultado por tipo de medicamento usado e sim em grupos de dose   |

| Autor/ Ano                       | Motivo de exclusão   |
|----------------------------------|--|
|                                  | estável e dose escalonada. As dosagens dos medicamentos opioides foram retiradas do registro da farmácia computadorizada e convertidas em equivalentes de morfina por dia, relataram as quantidades de opioides em diferentes drogas |
| Nalysnyk, 2011 <sup>276</sup>    | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Namaka, 2009 <sup>277</sup>      | Delineamento do estudo: revisão narrativa  |
| Nicholson, 2007 <sup>278</sup>   | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Noble, 2008 <sup>279</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Novotna, 2014 <sup>280</sup>     | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Nuckols, 2014 <sup>281</sup>     | Delineamento do estudo e tipo de comparação: revisão sistemática de <i>guidelines</i> , não realiza as comparações dos medicamentos de interesse   |
| Ogawa, 2009 <sup>282</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Oosten, 2015 <sup>283</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Pace, 2007 <sup>284</sup>        | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Pergolizzi, 2008 <sup>285</sup>  | Delineamento do estudo: consenso de especialista   |
| Pigni, 2010 <sup>286</sup>       | Delineamento do estudo: projeto para revisão de diretrizes   |
| Pigni, 2011 <sup>287</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Portenoy, 2006 <sup>288</sup>    | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Portenoy, 2007 <sup>289</sup>    | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Portenoy, 2010 <sup>290</sup>    | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila spray nasal (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Portenoy, 2010 <sup>291</sup>    | Tipo de desfecho avaliado: titulação de dose, são várias doses de fentanila, não tem um grupo placebo. Pacientes randomizados para dose eficaz de fentanila ou dose reduzida (que chamaram de placebo)                               |
| Quigley, 2003 <sup>292</sup>     | Delineamento do estudo e tipo de comparação: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade. Comparações envolvem hidromorfona (não possui registro na Anvisa)                                      |
| Rabinovitch, 2009 <sup>293</sup> | Delineamento do estudo: revisão narrativa  |
| Radbruch, 2010 <sup>294</sup>    | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Rauck, 2007 <sup>295</sup>       | Delineamento do estudo: extensão do estudo primário  |
| Rauck, 2009 <sup>296</sup>       | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Rauck, 2010 <sup>297</sup>       | Tipo de intervenção: apresentação de filme solúvel bucal de fentanila (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Rauck, 2012 <sup>298</sup>       | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila spray sublingual (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Rauck, 2013 <sup>299</sup>       | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Rauck, 2015 <sup>300</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Rauck, 2016 <sup>301</sup>       | Tipo de intervenção, desfecho avaliado e tamanho amostral: titulação de dose de fentanila sublingual (não possui registro ativo na Anvisa), estudo com tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Rauschkolb, 2009 <sup>302</sup>  | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Reid, 2006 <sup>303</sup>        | Delineamento do estudo e tamanho amostral: revisão sistemática com estudos de tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Reinecke, 2015 <sup>304</sup>    | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Reynolds, 2004 <sup>305</sup>    | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Ricchini, 2018 <sup>306</sup>    | Tipo de publicação: resumo de congresso  |

| Autor/ Ano                          | Motivo de exclusão  |
|-------------------------------------|---|
| Richarz, 2013 <sup>307</sup>        | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Rickard, 2007 <sup>308</sup>        | Tipo de população: pacientes pre-hospitalares   |
| Riemsma, 2011 <sup>309</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Riemsma, 2011 <sup>310</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Rogriguez, 2015 <sup>311</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Ruan, 2016 <sup>312</sup>           | Tipo de publicação: carta ao editor   |
| Sande, 2019 <sup>313</sup>          | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Sandoval, 2005 <sup>314</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática de relato de caso e série de casos  |
| Santos, 2015 <sup>315</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Schmidt-Hansen, 2015 <sup>316</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Schmidt-Hansen, 2015 <sup>317</sup> | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Schuchen, 2018 <sup>318</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Schwittay, 2014 <sup>319</sup>      | Artigo não recuperado   |
| Serinken, 2016 <sup>320</sup>       | Tipo de comparação: não inclui comparações de interesse, morfina vs. paracetamol  |
| Shaheed, 2016 <sup>321</sup>        | Delineamento do estudo e desfecho: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, apresenta o resultado combinado dos medicamentos, o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes |
| Shapiro, 2009 <sup>322</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Shega, 2012 <sup>323</sup>          | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Shi, 2018 <sup>324</sup>            | Tipo de desfecho avaliado: titulação de dose  |
| Shimoyama, 2015 <sup>325</sup>      | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Siddiqui, 2011 <sup>326</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Silverman, 2017 <sup>327</sup>      | Delineamento do estudo: análise post hoc  |
| Sima, 2012 <sup>328</sup>           | Tipo de comparação: associação medicamentosa oxicodona/ paracetamol versus placebo  |
| Sittl, 2003 <sup>329</sup>          | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Slatkin, 2007 <sup>330</sup>        | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Smith, 2016 <sup>331</sup>          | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Snedecor, 2013 <sup>332</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Snedecor, 2014 <sup>333</sup>       | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Sommer, 2020 <sup>334</sup>         | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Staal, 2008 <sup>335</sup>          | Delineamento do estudo e tipo de comparação: revisão sistemática, não inclui comparações de interesse   |
| Stannard, 2016 <sup>336</sup>       | Delineamento do estudo e tipo de comparação: revisão sistemática, não inclui comparações de interesse (hidromorfona, medicamento que não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Steiner, 2009 <sup>337</sup>        | Tipo de publicação: resumo de congresso   |
| Straube, 2014 <sup>338</sup>        | Delineamento do estudo e tipo de comparação: revisão sistemática. Não inclui comparações de interesse, compara codeína + paracetamol vs. placebo  |
| Takigawa, 2015 <sup>339</sup>       | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação   |
| Tang, 2019 <sup>340</sup>           | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |

| Autor/ Ano                       | Motivo de exclusão   |
|----------------------------------|--|
| Tassinari, 2008 <sup>341</sup>   | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Tassinari, 2008 <sup>342</sup>   | Delineamento do estudo e desfecho: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade, apresenta o resultado combinado dos medicamentos (fentanila e buprenorfina, os dois opioides transdérmicos avaliados), o estudo não avalia o efeito isolado de opioides fortes |
| Tassinari, 2009 <sup>343</sup>   | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Tassinari, 2010 <sup>344</sup>   | Delineamento do estudo: projeto para revisão de diretrizes   |
| Tassinari, 2011 <sup>345</sup>   | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Tassinari, 2011 <sup>346</sup>   | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Taubert, 2016 <sup>347</sup>     | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Taylor, 2010 <sup>348</sup>      | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Teasell, 2010 <sup>349</sup>     | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação e tipo de intervenção: não inclui opioides fortes de interesse   |
| Thakur, 2015 <sup>350</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Torres, 2010 <sup>351</sup>      | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila spray nasal (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Torres, 2014 <sup>352</sup>      | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila spray nasal (não possui registro ativo na Anvisa)   |
| Trenkwalder, 2015 <sup>353</sup> | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Trescot, 2008 <sup>354</sup>     | Delineamento do estudo: revisão narrativa  |
| Turner, 2007 <sup>355</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática de estudos observacionais  |
| Varrassi, 2010 <sup>356</sup>    | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila comprimido bucal (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Varrassi, 2011 <sup>357</sup>    | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila comprimido bucal (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Ventafridda, 1986 <sup>358</sup> | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Ver Donck, 2014 <sup>359</sup>   | Delineamento do estudo: revisão narrativa  |
| Vissers, 2010 <sup>360</sup>     | Delineamento do estudo e tipo de intervenção: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade. Intervenção com spray intranasal (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Wallace, 2007 <sup>361</sup>     | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Wang, 2012 <sup>362</sup>        | Delineamento do estudo: meta-análise, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade   |
| Wang, 2018 <sup>363</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Watson, 1998 <sup>364</sup>      | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Watson, 2003 <sup>365</sup>      | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Watson, 2010 <sup>366</sup>      | Tipo de intervenção e delineamento do estudo: revisão sistemática de lorazepam, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, mexiletina, placebo.  |
| Weber, 2009 <sup>367</sup>       | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Webster, 2013 <sup>368</sup>     | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila oral (não possui registro ativo na Anvisa)  |
| Weinstein, 2009 <sup>369</sup>   | Tamanho amostral inferior a 50 participantes em um dos grupos de comparação  |
| Weinstein, 2011 <sup>370</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Wen, 2011 <sup>371</sup>         | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Weschules, 2008 <sup>372</sup>   | Delineamento do estudo: revisão narrativa  |
| Wiffen, 2003 <sup>373</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Wiffen, 2011 <sup>374</sup>      | Delineamento do estudo: revisão de estudos da Cochrane   |
| Wiffen, 2015 <sup>375</sup>      | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |



| Autor/ Ano                        | Motivo de exclusão   |
|-----------------------------------|--|
| Wirz, 2008 <sup>376</sup>         | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)                                  |
| Wolff, 2012 <sup>377</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Wolff, 2012 <sup>378</sup>        | Delineamento do estudo: revisão sistemática, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade  |
| Wu, 2013 <sup>379</sup>           | Tipo de intervenção: não inclui opioides fortes, comparação entre glucosamina vs. placebo                |
| Yang, 2018 <sup>380</sup>         | Tipo de população: não é dor crônica, trata-se de pacientes com queimaduras                              |
| Yu, 2014 <sup>381</sup>           | Tipo de intervenção: hidromorfona (não possui registro ativo na Anvisa)                                  |
| Zecca, 2016 <sup>382</sup>        | Tipo de intervenção: apresentação de fentanila sublingual (não possui registro ativo na Anvisa)          |
| Zeppetella, 2010 <sup>383</sup>   | Delineamento do estudo: análise agrupada de dois ECR   |
| Zeppetella, 2011 <sup>384</sup>   | Tipo de publicação: resumo de congresso  |
| Zeppetella, 2014 <sup>385</sup>   | Delineamento do estudo: meta-análise em rede, os estudos incluídos foram checados quanto a elegibilidade |
| Zhou, 2020 <sup>386</sup>         | Delineamento do estudo: análise de custo efetividade   |
| Zorba Paster, 2010 <sup>387</sup> | Delineamento do estudo: consenso de especialista   |

### 6.3. Caracterização dos estudos selecionados

No texto abaixo são descritos os estudos incluídos por tipo de dor crônica (oncológica, musculoesquelética, neuropática e não específica). No **Quadro 15**, no **Quadro 16**, no **Quadro 17** e no **Quadro 18** são apresentados as principais características e resultados destes estudos.

#### 6.3.1. Dor crônica oncológica

Foram incluídos 13 estudos sobre dor crônica oncológica, com as seguintes comparações: fentanila transdérmica versus morfina <sup>388,389</sup>; fentanila transdérmica versus buprenorfina transdérmica <sup>390</sup>; fentanila transdérmica versus tratamento com opioide (em geral) <sup>229</sup>; oxycodona de liberação controlada (ou não) <sup>56,324,391-393</sup>; buprenorfina versus placebo <sup>394</sup>; tapentadol de liberação controlada versus morfina <sup>55,395</sup>; e, por fim, tapentadol versus oxycodona <sup>57</sup>.

#### 6.3.2. Dor crônica musculoesquelética

Foram incluídos 16 estudos sobre dor crônica musculoesquelética. Dois deles tiveram a fentanila transdérmica como intervenção, comparado a morfina <sup>58</sup> e ao placebo <sup>396</sup>. Houve 12 estudos com oxycodona: seis comparando a tapentadol <sup>59,60,65,397-399</sup>, três comparando a morfina <sup>63,64,295</sup>, e três comparando a placebo <sup>61,66,400</sup>. Somente um estudo comparou buprenorfina a placebo <sup>62</sup> e outro, morfina a placebo <sup>401</sup>.

#### 6.3.3. Dor crônica neuropática

Foram incluídos quatro ECRs os quais avaliaram dor neuropática, com as seguintes comparações: oxycodona e placebo <sup>47</sup>; tapentadol e placebo <sup>48,49</sup>; e buprenorfina e placebo <sup>50</sup>.

#### 6.3.4. Dor crônica não específica

Foram incluídos quatro ECRs sobre dor não específica, com as seguintes comparações: oxicodona e morfina <sup>52</sup>; fentanila e morfina <sup>51</sup>; buprenorfina e placebo <sup>53,54</sup>.

**Quadro 15. Caracterização dos estudos de dor crônica oncológica selecionados após a busca estruturada.**

| Estudo                                    | População   | Intervenção e comparador   | Avaliação geral RoB 2.0 | Principais resultados  |
|---|---|--|-------------------------|--|
| <b>Ahmedzai et al 1997</b> <sup>388</sup> | 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<br><br>Morfina oral de liberação sustentada: n=101                  | Alto risco de viés      | <p><b>Controle da dor:</b><br/> <b>Uso de medicação de resgate (média):</b> fentanil 53,9% dos dias vs. morfina 41,5% dos dias, p = 0,0005, em todas as fases. Titulação ascendente da medicação (exigiram pelo menos uma alteração da dose): fentanil 47,1% vs. morfina 27,4%.</p> <p><b>Sedação e Sono:</b> Sonolência diurna (escala EVA): fentanil AUC média= 34,0% (IC 95% 29,1, 38,9) vs. morfina 43,5% (38,5, 48,5)<br/> <b>Perturbações do sono (questionário EORTC):</b> fentanil pontuação média de 32,4 (26,9, 37,9) vs. morfina [22,4 (17,8, 27,1)<br/> <b>Despertar noturno:</b> NS</p> <p><b>Função intestinal:</b> Constipação (pontuação EORTC média da linha de base): fentanil 45 (27,2%) vs morfina 69 (44,5%), (p &lt;0,001).</p> <p><b>Outras classificações da QVRS - Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (pontuação do resultado global, escala QOL):</b> baseline: 45.5, fentanil: 43.5 e morfina: 45.5, NS</p> <p><b>Avaliação do status de desempenho:</b> 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.</p> <p><b>Preferências de tratamento:</b> Preferência de tratamento (n = 161): Menor interrupção das atividades diárias: 55,2% fentanil, 20,4% morfina; menos interrupção para cuidadores: 49,0% fentanil, 22,3% morfina; e medicação mais conveniente: 58,3% fentanil, 22,3% morfina;<br/>           19% -28% dos pacientes restantes não responderam a essas perguntas.<br/>           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).</p> <p><b>Notificação de eventos adversos mais comuns (fentanil vs. morfina):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor abdominal 18 vs.0</li> <li>• Constipação 6 vs.15</li> <li>• Diarreia 35 vs. 7</li> <li>• Dispneia 10 vs.5</li> <li>• Náusea 32 vs.23</li> <li>• Sonolência 17 vs.19</li> <li>• Sudorese 12 vs. 5</li> <li>• Vômito 18 vs. 18</li> </ul> <p>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 &lt;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.</p> <p>Observação: Estudo aberto. Perda de dados: 19% -28% dos pacientes não responderam perguntas do questionário sobre preferência dos pacientes. Não informações sobre o método de randomização utilizado.<br/>           Os pacientes receberam um tratamento por 15 dias, seguido do crossover pelo outro tratamento por mais 15 dias.</p> |
| <b>Imanaka et al, 2014</b> <sup>395</sup> | Pacientes com câncer moderado a grave em uso de opioide forte e 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<br><br>Morfina liberação sustentada (20- | Alto risco de viés      | <p><b>Eficácia</b><br/>           No grupo de tapentadol ER, 28,0% (14/50) dos pacientes tiveram um aumento da dose durante a primeira semana de tratamento e 58,0% (29/50) dos pacientes tiveram um aumento da dose durante todo o período de tratamento de 8 semanas<br/>           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.</p>   |

|                                    |   |  |                      |  |
|------------------------------------|---|--|----------------------|--|
|                                    |   | 140 mg / dia)<br>N=50  |                      | <p><b>Segurança</b><br/>Tapentadol ER vs morfina SR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos emergentes do tratamento gastrointestinal: 38,0% (19/50) vs. 54,0% (27/50)]</li> <li>• Prisão de ventre: [12,0% (6/50) vs. 20,0 % (10/50)]</li> <li>• Vômitos [6,0% (3/50) vs. 26,0% (13/50)]</li> </ul> <p>Observação: Estudo aberto. Alguns pacientes randomizados para tratamento com morfina liberação sustentada haviam anteriormente tomado morfina de liberação prolongada; os resultados para aqueles pacientes que receberam tratamento contínuo com um único opioide podem ter diferido dos demais. Por 8 semanas de tratamento</p>   |
| <b>Imanaka, 2013</b> <sup>57</sup> | 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)<br>N=343 | Tapentadol de liberação estendida (25 a 200mg duas vezes ao dia)<br>N=168<br><br>Oxicodona de liberação controlada (5 a 40mg duas vezes ao dia)<br>N=173 | Alto risco de viés   | <p><b>Escala numérica de dor de 11 pontos:</b> 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.</p> <p><b>Impressão global de mudança do paciente (PGIC):</b> Qualquer melhora foi reportada por 89.7% (113/126) pacientes do grupo tapentadol e por 82.7% (115/139) do grupo oxicodona na última avaliação.</p> <p><b>Uso de medicamento de resgate (morfina):</b> 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.</p> <p><b>Taxa de respondedores com pelo menos 30% de redução de sintomas:</b> 63.5% (80/126) de pacientes no grupo tapentadol e 59.0% (82/139) de pacientes no grupo oxicodona.</p> <p><b>Taxa de respondedores com pelo menos 50% de redução dos sintomas:</b> 50.0% (63/126) no grupo tapentadol e 42.4% (59/139) no grupo oxicodona.</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> 87.5% (147/168) no grupo tapentadol e 90.1% (155/172) no grupo oxicodona</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipação: tapentadol 51 (30,4%)/ oxicodona 64 (37,2%)</li> <li>• Nausea: tapentadol 48 (28,6%)/ oxicodona 61 (35,5)</li> <li>• Vômito: tapentadol 42 (25,0%)/ oxicodona 41 (23,8%)</li> <li>• Diarreia: tapentadol 11 (6,5%)/ oxicodona 19 (11,0%)</li> <li>• Sonolência: tapentadol 29 (17,3%)/ oxicodona 36 (20,9%)</li> <li>• Delírio: tapentadol 10 (6,0%)/ oxicodona 6 (3,5%)</li> <li>• Insônia: tapentadol 9 (5,4%)/ oxicodona 11 (6,4%)</li> </ul> <p>Observação: Todas as análises foram PP; descontinuação de 32,7% no grupo tapentadol e de 28,5% no grupo placebo.</p> |
| <b>Kress, 2008</b> <sup>229</sup>  | Pacientes internados ou não, acima de 18 anos de idade, com dor oncológica crônica requerendo tratamento com opioides de longo termo (mais de 30 dias)<br>N=220   | Adesivo transdérmico melhorado de fentanil (FIT patch)<br>n=117<br><br>versus<br>tratamento com opioides oral ou transdérmico<br>n=103                   | Alto risco de viés   | <p><b>Intensidade de dor mensurada pela escala visual numérica de 11 pontos:</b> 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).</p> <p><b>Tolerabilidade:</b> Os autores reportam 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.</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> FIT patch: 72 de 117 (62%) versus Tratamento padrão: 58 de 103 (56%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausea: FIT patch 16/117 (14%) versus tto padrão 15/103 (15%)</li> <li>• Vômito: FIT patch 4/117 (3%) versus tto padrão 13/103 (13%)</li> <li>• Constipação: FIT patch 7/117 (6%) versus tto padrão 5/103 (5%)</li> <li>• Ansiedade: FIT patch 7/117 (6%) versus tto padrão 2/103 (2%)</li> <li>• Dizziness: FIT patch 4/117 (3%) versus tto padrão 2/103 (2%)</li> <li>• Sedação: FIT patch 3/117 (3%) versus tto padrão 2/103 (2%)</li> </ul>   |
| <b>Kress, 2014</b> <sup>55</sup>   | Homens e mulheres acima de 18 anos de idade com dor oncológica crônica. Pacientes precisavam ter escore de intensidade de dor acima de 5 em uma escala numérica de 11   | Tapentadol de liberação prolongada (100 a 250 mg bid)<br>n=338   | Algumas preocupações | <p><b>Escala numérica de dor de 11 pontos:</b> Intensidade da dor (média, desvio padrão),<br/>Baseline: tapentadol 6.3 (1.5) vs. Morfina 6.3 (1.6)<br/>Ao final de 2 semanas de titulação: tapentadol 4.1 (1.8) vs. Morfina 3.7 (1.8)</p>  |

|                                   |   |  |                    |   |
|-----------------------------------|---|--|--------------------|---|
|                                   | pontos em seu regime anterior analgésico (n=505)  | Morfina de liberação controlada (40 a 100 mg bid) n=158  |                    | <p><b>Descontinuação do estudo (n, %):</b> tapentadol 59 (18) vs. Morfina 29 (18)</p> <p><b>Segurança:</b> tapentadol (n=338) vs. Morfina (n=158)<br/>           Pacientes com <math>\geq 1</math> EA, n (%) tapentadol 169 (50) vs. Morfina 101 (64)</p> <p><b>EAs mais comuns, n (%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doenças gastrointestinais tapentadol NR (30) vs. Morfina NR (47)</li> <li>Constipação tapentadol 48 (14) vs. Morfina 28 (18)</li> <li>Náusea tapentadol 42 (12) vs. Morfina 38 (24)</li> </ul> <p>Observações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>As medidas para manter o cegamento não foram bem descritas.</li> <li>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 retira e de manutenção do tratamento). Os pacientes no período de manutenção continuavam o tratamento com base em sua resposta e tolerância ao tratamento do estudo durante o período de titulação.</li> <li>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.</li> </ul>  |
| Mucci-LoRusso, 1998 <sup>56</sup> | Pacientes adultos necessitando tratamento contínuo com opioides para dor oncológica crônica N=101 | Oxicodona n=48<br><br>Morfina n=52   | Alto risco de viés | <p><b>Intensidade da dor:</b> mensurada por meio de escala categórica de 4 pontos (0=nenhuma, 1=leve, 2=moderada, 3=severa) e com EVA de 0 a 100mm. 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).</p> <p><b>Aceitabilidade da terapia:</b> 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. 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 significante entre os grupos.</p> <p><b>Qualidade de vida:</b> mensurada pela FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy General, questionário com 28 itens. Os dados brutos não foram apresentados. Os autores reportam que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> oxicodona 40/ 48 (83%) versus morfina 39/52 (75%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Constipação: oxicodona 10/48 (21%) versus morfina 10/52 (19%)</li> <li>Sonolência: oxicodona 7/48 (15%) versus morfina 10/52 (19%)</li> <li>Nausea: oxicodona 6/48 (13%) versus morfina 8/52 (15%)</li> <li>Vômito: oxicodona 6/48 (13%) versus morfina 5/52 (10%)</li> <li>Dizziness: oxicodona 4/48 (8%) versus morfina 7/52 (13%)</li> </ul> |
| Pan, 2019 <sup>391</sup>          | Pacientes com dor oncológica moderada a grave N=192   | Cloridrato de oxicodona de liberação sustentada n=96<br><br>Morfina de liberação imediata n=96 | Alto risco de viés | <p><b>Controle da dor:</b> 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 a 3) durante 1 a 4 ciclos de titulação. O número de ciclos de titulação até o controle adequado da dor foi significativamente diferente entre os 2 grupos (p=0.034).</p> <p><b>Taxa de resposta:</b> 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&lt;0,001, OR=0,39, IC 95%: 0,24 a 0,63).</p> <p><b>Reações adversas moderadas a graves:</b> oxicodona 53 de 95 (53,8%) versus morfina 56 de 90 (62,2%), p=0,374</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Constipação:</b> oxicodona 39 de 95 (41,1%) versus morfina 39 de 90 (43,3%), p=0,754</li> <li><b>Nausea:</b> oxicodona 19 de 95 (20,0%) versus morfina 23 de 90 (25,6%), p=0,367</li> </ul>   |

|                                     |   |  |                      |   |
|-------------------------------------|---|--|----------------------|---|
|                                     |   |  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vômito:</b> oxicodeona 20 de 95 (21,1%) versus morfina 12 de 90 (13,3%), p=0,165</li> <li>• <b>Dizziness:</b> oxicodeona 15 de 95 (15,8%) versus morfina 10 de 90 (11,1%), p=0,352</li> <li>• <b>Sonolência:</b> oxicodeona 2 de 95 (2,1%) versus morfina 4 de 90 (4,4%), p=0,434</li> </ul> <p><b>Reações adversas graves:</b> oxicodeona 0 de 95 versus morfina 9 de 90 (10,0%), p=0,001</p>  |
| <b>Poulain, 2008</b> <sup>394</sup> | Pacientes com câncer documentado e alívio da dor insuficiente com seu regime opioide atual<br>n=189   | Buprenorfina transdérmica (BUP TDS)<br>n=94<br><br>Placebo<br>n=94 | Algumas preocupações | <p><b>Taxa de respondedores:</b> 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).</p> <p><b>Intensidade de dor:</b> 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).</p> <p><b>Consumos de buprenorfina sublingual de resgate:</b> 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.</p> <p><b>Satisfação com o tratamento:</b> 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.</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> a incidência global não foi reportada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Náusea:</b> buprenorfina 3 de 94 (3,2%) versus placebo 7 de 95 (7,4%)</li> <li>• <b>Vômito:</b> buprenorfina 5 de 94 (5,3%) versus placebo 6 de 95 (6,3%)</li> <li>• <b>Constipação:</b> buprenorfina 9 de 94 (9,6%) versus placebo 2 de 95 (2,1%)</li> <li>• <b>Dizziness:</b> buprenorfina 0 de 94 (0%) versus placebo 0 de 95 (0%)</li> </ul> <p><b>Reações adversas sérias:</b> 44 reações foram reportadas, sendo que os autores consideraram que apenas 2 (náusea e vômito) em 1 paciente foram considerados como provavelmente relacionadas ao medicamento de estudo.</p>  |
| <b>Riley, 2015</b> <sup>392</sup>   | Pacientes que precisassem iniciar um opioide forte oral regular para dor oncológica e não haviam usado opioide forte no mês anterior<br>N=200 | Morfina n=100<br><br>Oxicodeona n=100                              | Alto risco de viés   | <p><b>Taxa de resposta a opioide forte de primeira linha:</b> 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 oxicodeona. Não houve diferença significativa nas taxas de resposta clínica ao opioide de primeira linha (p=0,48).</p> <p><b>Proporção de participantes que responderam bem à troca:</b> de 21 pacientes que trocaram de morfina para oxicodeona, 52% (11 de 21) responderam à oxicodeona 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 oxicodeona para morfina, 67% (8 de 12) responderam ao tratamento oral de morfina de segunda linha. A resposta geral à oxicodeona de primeira linha mais uma troca para morfina foi de 75% (75 de 100). Não houve diferença em taxas de resposta gerais a depender de cada droga foi utilizada primeiro (p=0,81).</p> <p><b>Razão clínica que provocou a troca de opioides:</b> 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.</p> <p><b>Eficácia analgésica de cada opioide:</b> ambas a morfina e a oxicodeona 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:<br/>Morfina: -25,82 (IC 95%: -34,04 a -17,60), p&lt;0,001<br/>Oxicodeona: -30,78 (IC 95%: -39,03 a -22,53), p&lt;0,001</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> não houve diferença em escores de reações adversas entre morfina e oxicodeona entre respondedores e não respondedores (p&gt;0,05).</p> <p><b>Reações adversas graves:</b> 5 no grupo morfina e 8 no grupo oxicodeona.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vômito:</b> morfina 4 (5,6%)/ oxicodeona 9 (11,1%)</li> <li>• <b>Náusea:</b> morfina 6 (8,3%)/ oxicodeona 10 (12,3%)</li> </ul> |

|  |  |  |                      |   |
|--|--|--|----------------------|---|
|  |  |  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Constipação:</b> morfina 24 (33,3%) / oxicodona 18 (22,2%)</li> <li>• <b>Sonolência:</b> morfina 13 (18,1%) / oxicodona 12 (14,8%)</li> <li>• <b>Dizziness:</b> morfina 2 (2,8%) / oxicodona 3 (3,7%)</li> <li>• <b>Estado de confusão:</b> morfina 2 (2,8%) / oxicodona 7 (8,6%)</li> </ul>  |
| <b>Shi, 2017</b> <sup>324</sup>          | Pacientes com dor oncológica moderada<br>Idade média: 58, 2 (10,6)<br>N= 120   | comprimidos de morfina IR (5 a 10 mg)<br>N=60<br><br>Oxicodona (10% a 20% da dose total de morfina nas primeiras 24 horas)<br>N=60 | Alto risco de viés   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intensidade da dor (sistema de alívio da dor -PAR/OMS)</b><br/>Morfina: 91.0% / Oxicodona: 93.3%</li> <li>• <b>Qualidade de vida (subescalas funcionais e de qualidade de vida global EORTC QLQ-C30)</b><br/>Morfina: 67,5±19,4 / Oxicodona 67,2±21,2</li> <li>• <b>Eventos adversos (n, %):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Constipação:</b> oxicodona 23 (38,3)/ morfina 24 (40,0)</li> <li>• <b>Náuseas e vômitos:</b> oxicodona 19 (31,7)/ morfina 21 (35,0)</li> <li>• <b>Sonolência:</b> oxicodona 5 (8,3)/ morfina 3 (5,0)</li> <li>• <b>Tontura:</b> oxicodona 4 (6,7)/ morfina 5 (8,3)</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>van Seventer, 2003</b> <sup>389</sup> | Pacientes com dor oncológica moderada<br>Idade: 18 anos ou mais<br>N= 131  | Fentanila (25 µg/h) transdérmica<br>N=67<br><br>Morfina (30mg) de liberação sustentada<br>N=64                                     | Algumas preocupações | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avaliação Total do tratamento (Wisconsin pain inventory) dia 28 vs linha de base:</b> Fentanila: 4.3 ± 3.5 / Morfina: 3.3 ± 3.9</li> <li>• <b>Constipação dia 28 vs linha de base:</b> Fentanila: 15 (30%) / Morfina: 10 (37%)</li> </ul>   |
| <b>Wirz, 2009</b> <sup>390</sup>         | Pacientes com câncer, dor nociceptiva, terapia com opioides com um dos medicamentos do estudo por mais de 28 dias, tratamento estritamente ambulatorial, pontuação de 0 a 3 na escala ECOG (n = 174) | Hidromorfona de liberação sustentada oral<br>n= 58<br><br>Fentanil transdérmico<br>n= 55<br><br>Buprenorfina transdérmica<br>n=61  | Alto risco de viés   | <p>No geral, náuseas e vômitos persistiram em 20,7% dos pacientes após tratamento de longo prazo com opioides.</p> <p><b>Escala END, intensidade da náusea:</b> não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento (p = 0,632)</p> <p><b>Escala END, constipação:</b> não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento (p = 0,935)</p> <p>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).</p> <p>As diferenças no uso de laxantes foram insignificantes (p = 0,217,). Independentemente da política de prescrição de laxantes, 72 pacientes ambulatoriais (41,4%) recusaram-se a tomá-los.</p> <p>Fentanil transdérmico vs. Buprenorfina transd. vs. Hidromorfona oral</p> <p>Intensidade da dor (média, SD)</p> <p>ECOG score (0–5) 2.1 ± 1.3 vs. 1.9 ± 0.8 vs. 2.4 ± 0.8, p= 0.012 (ANOVA)</p> <p>EORTC item 1 (1–4) 3 ± 1.2 vs. 3.5 ± 0.8 vs. 2.9 ± 1, p= 0.003 (ANOVA)</p> <p>EORTC item 2 (1–4) 3 ± 1.1 vs. 3.4 ± 0.7 vs. 2.8 ± 1.1, p= 0.003 (ANOVA)</p> <p>EORTC item 3 (1–4) 2.5 ± 1.2 vs. 2.2 ± 1 vs. 2.1 ± 1, p= 0.062 (ANOVA)</p> <p>EORTC item 4 (1–4) 2.4 ± 1.4 vs. 2.2 ± 0.9 vs. 1.9 ± 1, p= 0.029 (ANOVA)</p> <p>EORTC item 5 (1–4) 1.6 ± 1 vs. 1.4 ± 0.8 vs. 1.6 ± 0.7, p= 0.511 (ANOVA)</p> <p>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)</p> <p>Observação: Estudo aberto. Viés para as medidas de resultado, os pacientes sabiam qual tratamento estavam recebendo, o preenchimento das escalas dependente da lembrança do paciente.</p> |
| <b>Zecca, 2016</b> <sup>393</sup>        | Pacientes com dor oncológica moderada / grave, com escore ≥ 5 END (n=187)  | Morfina oral liberação controlada<br>n= 94<br><br>Oxicodona oral de liberação controlada<br>n=91                                   | Alto risco de viés   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Descontinuaram o tratamento devido a EAs:</b> 9 pacientes (3 com morfina e 6 com oxicodona)</li> <li>• <b>EAs foram considerados "não relacionados" com o medicamento do estudo:</b> 4 pacientes (2 em ambos os grupos).</li> <li>• <b>Ponto final de tolerância primária na amostra geral, por idade e função renal</b></li> <li>• <b>EA durante o tratamento:</b> 84,0% morfina e 84,6% oxicodona, diferença de risco (DR) não ajustado 0,6% (IC 95% de -11,0% a 9,9%)</li> <li>• <b>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%).</b></li> <li>• <b>Análise ajustada por idade (&lt;70 anos vs. ≥ 70 anos):</b> 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</li> <li>• <b>Análise ajustada pela função renal (e-GFR &lt;60 mL / minuto vs. ≥60 ml / minuto):</b> 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.</li> </ul>  |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | <p><b>Perfil de Efeito Adverso</b><br/>           Pacientes que relataram piora da linha de base para acompanhamento de pelo menos 2 pontos por grupo de tratamento: oxycodona vs. morfina:<br/>           piora da náusea (15% vs. 21%, RD 95% CI 17% a 5%)<br/>           constipação (25% vs. 35%, 95% CI 23% a 4%)<br/>           boca seca (16% vs. 22%, RD 95% CI 18% a 5%)<br/>           sonolência (32% vs. 35%, 95% CI (RD 10% a 17%)<br/>           alucinações visuais (3 vs 4), resolveram espontaneamente e não exigiram a interrupção do tratamento, exceto em um paciente<br/>           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%).</p> <p><b>Alívio da dor e dosagem de opioides</b><br/>           END 0 a 10, pontuação média de intensidade de dor: 3,3 morfina vs. 3,5 oxycodona, diferença entre os grupos de 0,3 (IC de 95% 0,8 a 0,3) após o ajuste para a intensidade da dor basal.<br/>           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).<br/>           Dose diária equivalente de morfina oral (MEDD) média prescrita no início do estudo foi comparável entre morfina vs. oxycodona (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 oxycodona) 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%).</p> <p><b>Observação:</b> Estudo aberto, viés de aferição dos eventos adversos, uma vez que são escalas autoreferidas e o paciente sabe o medicamento que está utilizando.</p> |
|--|--|--|--|--|

Legendas: ANOVA: teste de análise de variância; AUC: área sob a curva; DP: desvio padrão; EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; END: escala numérica da dor; EORCT: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life - Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Qualidade de Vida do Câncer; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Morfina SR: morfina de liberação sustentada; NS: não significante; OMS: Organização Mundial da Saúde; OR: odds ratio; PP: por protocolo; QVRS: qualidade de vida relacionado à saúde; Tapentadol ER: tapentadol de liberação prolongada; Tto: tratamento; Vs.: versus.



**Quadro 16: Caracterização dos estudos de dor crônica musculoesquelética selecionados após a busca estruturada.**

| Estudo                                  |  |  |                      |  |
|---|--|--|----------------------|--|
| <b>Dor lombar crônica</b>               |  |  |                      |  |
| <b>Allan et al., 2005</b> <sup>58</sup> | Indivíduos com dor lombar crônica<br>Média de idade: 54 anos<br>N = 680<br>Fentanil: 248<br>Morfina: 162 | <b>Intervenção:</b><br>Fentanil transdérmico<br><b>dia 1:</b> (25 g / h; intervalo, 25–50 g / h)<br><b>Final:</b> 57 g / h (50 g / h; intervalo, 12,5–250 g / hr)<br><br><b>Comparador:</b><br>Morfina de liberação sustentada<br><b>dia 1:</b> 58 mg (mediana, 60 mg; intervalo, 6-130 mg)<br><b>Final:</b> 140 (mediana, 80 mg; intervalo, 6-780 mg) | Algumas preocupações | <u>Avaliação após 12 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala visual de dor ( 0 a 100-mm)- média (DP)<br>• <b>Fentanil: 56,0 (1,5)</b><br>• <b>Morfina: 55,8 (1,5)</b><br><br><u>Qualidade de vida</u><br>SF-36- média (DP)<br>• <b>Componente físico: Fentanil: 30,8 (0,5) / Morfina: 30,5 (0,6)</b><br>• <b>Componente mental: Fentanil: 41,1 (0,8) / Morfina: 44.2 (0,8)</b><br><br>Efeitos adversos –nº. (%)<br>• <b>Fentanil: 125 (37)</b><br>• <b>Morfina: 104 (31)</b><br><b>Constipação</b><br>• <b>Fentanil: 176 (52)</b><br>• <b>Morfina: 220 (65)</b><br><b>Náusea</b><br>• <b>Fentanil: 183 (54)</b><br>• <b>Morfina: 169 (50)</b><br><b>Vômito</b><br>• <b>Fentanil: 97 (29)</b><br>• <b>Morfina: 89 (26)</b><br><b>Sonolência</b><br>• <b>Fentanil: 92 (27)</b><br>• <b>Morfina: 102 (30)</b><br><b>Tontura</b><br>• <b>Fentanil: 85 (25)</b><br>• <b>Morfina: 81 (24)</b><br><b>Diarreia</b><br>• <b>Fentanil: 61 (18)</b><br>• <b>Morfina: 47 (14)</b> |
| <b>Buynak et al, 2010</b> <sup>59</sup> | Indivíduos com dor lombar crônica<br>Média de idade: 50,0 (14,21)<br>N = 981                             | <b>Intervenção:</b><br>Oxicodona (liberação controlada)- 20-50 mg<br><br><b>Comparador:</b><br>Tapentadol (liberação estendida)- 100-250 mg<br>Placebo   | Alto risco de viés   | <u>Avaliação após 12 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala Numérica de dor (0-10)- diferença entre as médias<br>• <b>Tapentadol vs. placebo: -0,8 (IC 95%: -1,22, -0,47); p &lt;0,001.</b><br>• <b>Oxicodona vs. Placebo: -0,9 (IC 95%: -1,24, -0,49); p &lt;0,001)</b><br><br><u>Eventos adversos nº. (%)</u><br><b>Náusea</b><br>• <b>Placebo: 29 (9,1)</b>   |

| Estudo                                       |   |  |                             |   |
|--|---|--|-----------------------------|---|
|  |   |  |                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tapentadol 64 (20,1)</li> <li>• Oxycodona 113 (34,5)</li> </ul> <p>Constipação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 16 (5,0)</li> <li>• Tapentadol: 44 (13,8)</li> <li>• Oxycodona: 88 (26,8)</li> </ul> <p>Vômito</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 5 (1,6)</li> <li>• Tapentadol: 29 (9,1)</li> <li>• Oxycodona 63 (19,2)</li> </ul> <p>Boca seca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 7 (2,2)</li> <li>• Tapentadol: 26 (8,2)</li> <li>• Oxycodona 12 (3,7)</li> </ul> <p>Diarreia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 23 (7,2)</li> <li>• Tapentadol: 19 (6,0)</li> <li>• Oxycodona 8 (2,4)</li> </ul>   |
| <p><b>Chu et al, 2012</b> <sup>401</sup></p> | <p>Indivíduos com dor lombar crônica<br/>Idade: 18 a 70 anos,<br/>Grupo placebo: n= 70<br/>Grupo morfina: n= 69</p> | <p><b>Intervenção:</b><br/>Morfina de liberação sustentada 78 mg/d</p> <p><b>Comparador:</b><br/>Placebo</p> | <p>Algumas preocupações</p> | <p><u>Avaliação após 1 mês</u></p> <p><u>Intensidade da dor</u><br/>Escala visual de dor (0-100mm) - média (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 26.7 (± 19.3)</li> <li>• Placebo: 16.3 (± 22.4)</li> </ul> <p><u>Incapacidade</u><br/>Questionário Roland Morris (0-24 pontos)- média (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 2.02 (± 3.06)</li> <li>• Placebo: 0.51 (± 4.14)</li> </ul> <p><u>Eventos adversos n°. (%)</u></p> <p><u>Constipação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 5 (10%)</li> <li>• Placebo 1 (2%)</li> </ul> <p><u>Sedação</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 8 (17%)</li> <li>• Placebo 1 (2%)</li> </ul> <p><u>Boca seca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 0</li> <li>• Placebo 1 (2%)</li> </ul> <p><u>Ansiedade</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 1 (2%)</li> <li>• Placebo 0</li> </ul> <p><u>Disfunção erétil</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfina: 1 (2%)</li> </ul> |

| Estudo                                 |   |   |                      |  |
|--|---|---|----------------------|--|
| <b>Hale et al, 2009</b> <sup>60</sup>  | Indivíduos com dor lombar crônica e osteoartrite<br>Idade: 55.9 (11.96)<br>N = 878<br>Tapentadol: 679<br>Oxicodona: 170 | <b>Intervenção:</b><br>Tapentadol de liberação imediata (50 ou 100 mg)<br><br><b>Comparador:</b><br>Oxicodona de liberação imediata (10 or 15 mg) | Algumas preocupações | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo 0</b></li> </ul> <u>Avaliação após 11 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala Numérica de dor- média (DP) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol 4.9</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 5.2</b></li> </ul> <u>Eventos adversos:</u><br>Eventos gastrointestinais n°. (%)<br>(Tapentadol: 44,2%/Oxicodona: 63,5%)<br>Náusea <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol 125 (18,4)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 50 (29,4)</b></li> </ul> Constipação <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol 87 (12,8)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 46 (27,1)</b></li> </ul> Eventos do sistema nervoso n°. (%)<br><b>(Tapentadol: 36,7%/ Oxicodona: 37,1%)</b><br>Tontura <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol 123 (18,1)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 29 (17,1)</b></li> </ul> Sonolência <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol: 69 (10,2)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 16 (9,4)</b></li> </ul> |
| <b>Katz et al., 2015</b> <sup>61</sup> | Indivíduos com dor lombar crônica moderada a grave<br>Idade: 49.2 (13.3)<br>N = 389<br>Oxicodona: 193<br>Placebo: 196   | <b>Intervenção:</b><br>Oxicodona (ER) de liberação estendida<br><br><b>Comparador:</b><br>Placebo   | Alto risco de viés   | <u>Avaliação após 12 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala Numérica de dor- média (SE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona vs. Placebo: -1,56 (0,267); p &lt; 0,0001</b></li> </ul> <u>Qualidade de vida</u><br>12-item health survey SF-12v2 – média (DP) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Componente físico:</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 33.7 (10.2)</b></li> <li>• <b>Placebo: 34.4 (10.3)</b></li> <li>• <b>Componente mental</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 55.0 (10.0)</b></li> <li>• <b>Placebo: 55.6 (9.7)</b></li> </ul> <u>Incapacidade</u><br>Questionário Roland Morris- média (DP) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 8.4 (5.0)</b></li> <li>• <b>Placebo: 8.4 (5.4)</b></li> </ul> <u>Eventos adversos n°. (%)</u><br>Náusea <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 21 (10,9)</b></li> </ul>  |

| Estudo                                     |   |  |                      |   |
|--|---|--|----------------------|---|
|  |   |  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 9 (4,6)</b></li> </ul> <b>Constipação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 10 (5,2)</b></li> <li>• <b>Placebo: 1 (0,5)</b></li> </ul>  |
| <b>Rauch et al, 2007</b> <sup>295</sup>    | Indivíduos com dor lombar crônica<br>Idade: 30 a 70 anos<br>N = 266<br><br>Sulfato de morfina: 121<br>Oxycntin: 122 | <b>Intervenção:</b><br>OxyContin (comprimidos de cloridrato de oxicodona de liberação controlada)<br><br><b>Comparador:</b><br>Cápsulas de sulfato de morfina de liberação prolongada        | Alto risco de viés   | <b>Avaliação após 8 semanas</b><br>12-item health survey (SF-12)- média (DP)<br>Domínio físico <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sulfato de morfina: 22.6</b></li> <li>• <b>Oxycontin: 18.6</b></li> </ul> Domínio mental <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sulfato de morfina: 23.0</b></li> <li>• <b>Oxycontin: 16.4</b></li> </ul>   |
| <b>Steiner et al, 2011</b> <sup>62</sup>   | Indivíduos com dor lombar crônica<br>Idade: 49.4 (12.99)<br>N = 541<br>Buprenorfina: 257<br>Placebo: 284            | <b>Intervenção:</b><br>Buprenorfina transdérmica<br><br><b>Comparador:</b><br>Placebo  | Algumas preocupações | <b>Avaliação após 12 semanas</b><br><b>Intensidade de dor</b><br>Escala numérica da dor (0-10 pontos) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica vs. Placebo: 0,58 (IC 95%: 1,02 a 0,14)</b></li> </ul><br><b>Perturbação do sono</b><br>subescala <i>Medical Outcomes Study</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica vs. Placebo: 4,4 (IC 95%: 7,5 a 1,3)</b></li> </ul><br><b>Eventos adversos gerais n°. (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Buprenorfina transdérmica: 140 (55)</li> <li>• Placebo: 146 (52)</li> </ul> <b>Náusea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica: 32 (13)</b></li> <li>• <b>Placebo: 31 (11)</b></li> </ul> <b>Constipação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica: 9 (4)</b></li> <li>• <b>Placebo: 3 (1)</b></li> </ul> <b>Tontura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica: 10 (4)</b></li> <li>• <b>Placebo: 3 (1)</b></li> </ul> <b>Sonolência</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Buprenorfina transdérmica: 4 (2)</b></li> <li>• <b>Placebo: 6 (2)</b></li> </ul> |
| <b>Ueberall et al., 2016</b> <sup>63</sup> | Indivíduos com dor lombar crônica<br>Idade: 30 a 70 anos<br>Oxicodona: 301<br>Morfina: 300                          | <b>Intervenção:</b><br>Oxicodona (106.6±37.4 mg MEQ, mediana 120, 95% IC 102.9–110.3; P=0.033)<br><br><b>Comparador:</b><br>Morfina (103.8±39.3 mg, mediana 100, 95% IC 99.9–107.7; P=0.003) | Alto risco de viés   | <b>Avaliação após 12 semanas:</b><br><b>Intensidade da dor</b><br>Escala visual de dor (0-100mm) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 27,1 (21,3)</b></li> <li>• <b>Morfina: 28,6 (21,7)</b></li> </ul><br><b>Qualidade de vida</b><br>Inventário de dor (QLIP- 0 A 40 pontos)- n°. (%)   |

| Estudo  |   |   |                           |   |
|---|---|---|---------------------------|---|
|   |   |   |                           | <p>*40 pontos=menos afetado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 166 (55.3%)</b></li> <li>• <b>Morfina: 146 (48.7%)</b></li> </ul> <p><u>Eventos adversos gerais n°. (%)</u></p> <p><b>Náusea</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 9 (3)</b></li> <li>• <b>Morfina: 14 (4.7)</b></li> </ul> <p><b>Constipação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 166 (55.3)</b></li> <li>• <b>Morfina: 170 (56.7)</b></li> </ul> <p><b>Tontura</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 24 (8)</b></li> <li>• <b>Morfina: 28 (9,3)</b></li> </ul>   |
| <p><b>Ueberall et al., 2015</b> <sup>64</sup></p> | <p>Indivíduos com dor lombar crônica<br/>Idade: 30 a 70 anos<br/>N = 453<br/>Oxicodona: 158<br/>Morfina: 151<br/>Oxicodona/ naloxone: 144</p> | <p><b>Intervenção:</b><br/>Oxicodona: 120,0 (mediana: 120; intervalo: 60- 180)</p> <p><b>Comparador:</b><br/>Morfina: 126,7 (mediana: 120; intervalo 80-180)<br/>Oxicodona/ naloxone: 124,1 (mediana: 120; intervalo: 40–160)</p> | <p>Alto risco de viés</p> | <p><u>Avaliação após 12 semanas:</u></p> <p>≥50% Intensidade da dor (índice de intensidade de dor lombar- LBPIX)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 58,9%</b></li> <li>• <b>Morfina: 52,5%</b></li> <li>• <b>Oxicodona/ naloxone: 75%</b></li> </ul> <p>≥50% Incapacidade (índice de incapacidade de dor- mPDI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 49%</b></li> <li>• <b>Morfina: 46,2%</b></li> <li>• <b>Oxicodona/ naloxone: 61,1%</b></li> </ul> <p>≥50% Qualidade de vida (inventário de comprometimento da qualidade de vida pela dor- QLIP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 48,3%</b></li> <li>• <b>Morfina: 37,3%</b></li> <li>• <b>Oxicodona/ naloxone: 66%</b></li> </ul> <p>≥50% Função intestinal (Índice de função intestinal/ constipação induzida por opioides)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 96 (63,6)</b></li> <li>• <b>Morfina: 85 (53,8)</b></li> </ul> <p>≥50% Eventos adversos (relatórios espontâneos durante visitas ao paciente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 44%</b></li> <li>• <b>Morfina: 37%</b></li> </ul> |
| <p><b>Webster et al., 2006</b> <sup>400</sup></p> | <p>Indivíduos com dor lombar crônica<br/>Idade: 47.9<br/>N = 719<br/>Oxicodona: 206<br/>Placebo: 101</p>                                      | <p><b>Intervenção:</b><br/>Oxicodona (20mg)</p> <p><b>Comparador:</b><br/>Placebo</p>   | <p>Alto risco de viés</p> | <p><u>Avaliação após 12 semanas</u></p> <p><u>Intensidade da dor</u><br/>Escala Numérica de dor (0-10)- média (DP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxicodona: 4,0 (2,53)</li> <li>• <b>Placebo: 5,2 (3,05)</b></li> </ul> <p><u>Eventos adversos (0 nenhum, 1 leve, 2 moderado, 3 grave):</u></p> <p><b>Constipação:</b></p>   |

|  |   |   |                      |  |
|--|---|---|----------------------|--|
| Estudo                                     |   |   |                      |  |
|  |   |   |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxicodona: 0,71*</li> <li><b>Placebo: 0,28</b></li> </ul> <b>Tontura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxicodona: 0,37</li> <li><b>Placebo: 0,13</b></li> </ul>  |
| <b>Wild et al., 2010</b> <sup>397</sup>    | Indivíduos com dor lombar crônica e osteoartrite<br>Idade: 58.1 (11.83)<br>N = 1170<br>Tapentadol: 849<br>Oxicodona: 223                | <b>Intervenção:</b><br>Tapentadol (100 a 250 mg)<br><br><b>Comparador:</b><br>Oxicodona (20 a 50 mg)                  | Alto risco de viés   | <u>Avaliação após 12 meses</u><br>Escala Numérica de dor (0-10)- média (SE) <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tapentadol: 4,4 (0,09)</b></li> <li><b>Oxicodona: 4,5 (0,17)</b></li> </ul> <u>Eventos adversos n°. (%)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tapentadol: 191 (85,7)</b></li> <li><b>Oxicodona: 769 (90,6)</b></li> </ul>  |
| <i>Osteoartrite</i>                        |   |   |                      |  |
| <b>Afilalo et al., 2010</b> <sup>398</sup> | Indivíduos com osteoartrite<br>Idade: 30 a 70 anos<br>N = 1023<br>Oxicodona: 345<br>Tapentadol: 346<br>Placebo: 339                     | <b>Intervenção:</b><br>Tapentadol (100-250 mg)<br><br><b>Comparador:</b><br>Oxicodona (20-50 mg)<br>Placebo           | Algumas preocupações | <u>Avaliação após 12 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala numérica de dor (0-10 pontos) <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tapentadol vs. Placebo: -0,7 (95% IC: 1,04 a -0,33)</b></li> <li><b>Oxicodona vs. Placebo: -0,3 (95%IC: 0,67 a -0,00)</b></li> </ul> <u>Qualidade de vida</u> (mudanças do <i>Least squares mean</i> comparado a linha de base)<br>SF36- componente físico <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Oxicodona: 3,7</b></li> <li><b>Tapentadol: 6,2</b></li> <li><b>Placebo: 3,5</b></li> </ul> <u>Eventos adversos</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 61,1% (206/337),</li> <li>Tapentadol: 75,9% (261/344)</li> <li>Oxicodona: 87,4% (299/342)</li> </ul> |
| <b>Hartrick et al., 2009</b> <sup>65</sup> | Indivíduos com osteoartrite no quadril ou joelho<br>Idade: 18 a 80 anos<br>N = 659<br>Placebo: 169<br>Oxicodona: 172<br>Tapentadol: 168 | <b>Intervenção:</b><br>Tapentadol de liberação imediata 75 mg<br><br><b>Comparador:</b><br>Placebo<br>Oxicodona 10 mg | Alto risco de viés   | <u>Avaliação final após 43 dias</u><br><u>Alívio total da dor (TOTPAR)- média (DP)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Placebo: 259.0 (201.21)</b></li> <li><b>Oxicodona: 391.9 (212.55)</b></li> <li><b>Tapentadol: 384.5 (211.09)</b></li> </ul> <u>Eventos adversos n°. (%):</u><br><b>Tontura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Placebo: 8 (5)</b></li> <li><b>Oxicodona: 40 (23)</b></li> <li><b>Tapentadol: 44 (26)</b></li> </ul> <b>Náusea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Placebo: 9 (5)</b></li> <li><b>Oxicodona: 70 (41)</b></li> </ul>  |

| Estudo                                     |   |   |                    |   |
|--|---|---|--------------------|---|
|  |   |   |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tapentadol: 35 (20)</b></li> </ul> Constipação <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 4 (2)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 45 (26)</b></li> <li>• <b>Tapentadol: 11 (7)</b></li> </ul>  |
| <b>Langford et al, 2006</b> <sup>396</sup> | Indivíduos com osteoartrite<br>Idade: 66 (0.7)<br>N = 399<br>Fentanil transdérmico: 202<br>Placebo: 197 | <b>Intervenção:</b><br>Fentanil transdérmico (patches substituídos a cada 72h)<br><br><b>Comparador:</b><br>Placebo | Alto risco de viés | <u>Avaliação após 6 semanas</u><br><u>Intensidade da dor</u><br>Escala visual de dor (0-100mm)- média (SEM) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fentanil transdérmico: -23,6 (1,8)</b></li> <li>• <b>Placebo: -17,9 (1,9)</b></li> </ul> <u>Função</u><br>WOMAC (0-100)- média (SEM) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fentanil transdérmico: -3,9 (0,4)</b></li> <li>• <b>Placebo: -2,4 (0,4)</b></li> </ul> <u>Qualidade de vida</u><br>SF36- componente físico <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fentanil transdérmico: 3,4 (0,5)</b></li> <li>• <b>Placebo: 2,4 (0,5)</b></li> </ul> SF36- componente mental <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fentanil transdérmico: -0,9 (0,9)</b></li> <li>• <b>Placebo: 1,1 (0,7)</b></li> </ul>  |
| <b>Markenson et al, 2005</b> <sup>66</sup> | Indivíduos com osteoartrite<br>Idade: 30 a 70 anos<br>N = 107<br>Placebo: 51<br>Oxicodona: 56           | <b>Intervenção:</b><br>Oxicodona<br><br><b>Comparador:</b><br>Placebo   | Alto risco de viés | <u>Avaliação após 11 semanas</u><br><u>Intensidade de dor</u><br>WOMAC (0-100) <i>Least Squares Mean (SE)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 44,8 (2,8)</b></li> <li>• <b>Placebo: 59,7 (3,1)</b></li> </ul> Brief Pain Inventory (0 a 10 pontos)- média (SE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oxicodona: 5,1 (0,3)</b></li> <li>• <b>Placebo: 6,0 (0,3)</b></li> </ul> <u>Eventos adversos nº. (%)</u><br>Tontura <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 3 (5,9)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 18 (32,1)</b></li> </ul> Náusea <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 7 (13,7)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 23 (41,1)</b></li> </ul> Constipação <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 5 (9,8)</b></li> <li>• <b>Oxicodona: 27 (48,2)</b></li> </ul> Sonolência <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo: 5 (9,8)</b></li> </ul> |

| Estudo                            |   |   |                             |  |
|-----------------------------------|---|---|-----------------------------|--|
|                                   |   |   |                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxicodona: 18 (32.1)</li> </ul>   |
| Serrie et al, 2017 <sup>399</sup> | <b>Indivíduos com moderada a grave osteoartrite crônica do joelho</b><br>Idade: 62,4 (9,4)<br>N = 990<br>Tapentadol (n=319)<br>Oxicodona (n=331)<br>Placebo (n=337) | Intervenção:<br><b>Oxicodona: dosagem máxima 50 mg</b><br><br>Comparador:<br><b>Tapentadol: dosagem máxima 250 mg</b><br><b>Placebo</b> | <b>Algumas preocupações</b> | <u>Avaliação após 12 semanas</u><br><u>Intensidade da dor:</u><br>Escala Numérica de dor (0-10 pontos)- <ul style="list-style-type: none"> <li>Tapentadol: 4,7</li> <li>Oxicodona: 5</li> <li>Placebo: 4,9</li> </ul> *Dados reportados em gráfico<br>diferença entre as médias: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tapentadol vs. placebo: 0,3 (95% CI -0,61 a 0,09)</li> <li>Oxicodona CR vs. placebo: 0,2 (95% CI - 0,16, a 0,54)</li> </ul> Qualquer evento adverso nº. (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 187 (55,5)</li> <li>Tapentadol: 214 (67,1)</li> <li>Oxicodona: 281 (84,9)</li> </ul> Qualquer evento adverso sério nº. (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 4 (1,2)</li> <li>Tapentadol: 2 (0,6)</li> <li>Oxicodona: 13 (3,9)</li> </ul> <b>Problemas gastrointestinais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 92 (27,3)</li> <li>Tapentadol 133 (41,7)</li> <li>Oxicodona: 224 (67,7)</li> </ul> <b>Doenças do sistema nervoso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 67 (19,9)</li> <li>Tapentadol: 130 (40,8)</li> <li>Oxicodona: 152 (45,9%)</li> </ul> |

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 17: Caracterização dos estudos de dor neuropática selecionados após a busca estruturada.**

| Estudo                              | População   | Intervenção e comparador                       | Avaliação geral RoB 2.0 | Principais resultados  |
|-------------------------------------|---|--|-------------------------|--|
| <b>Gimbel, 2003</b> <sup>47</sup>   | Pacientes com síndrome dolorosa consistente com polineuropatia distal simétrica dolorosa, história de dor nos dois pés (intensidade $\geq 5$ em escala numérica de 0 a 10) por mais do que metade do dia por pelo menos 3 meses antes do estudo; dor ao menos moderada na ausência de qualquer opioide por 3 dias antes de receber medicamento de estudo<br>N=159 | Oxicodona<br>N=82<br><br>Placebo<br>N=77       | Algumas preocupações    | <p><b>Dor:</b> Intensidade média de dor mensurada de 0 a 10, mudança desde o baseline (Least mean squares): oxicodona: -2.0 (0.23) versus placebo: -1.0 (0.23); <math>p &lt; 0.001</math></p> <p><b>Incapacidade:</b> "Não foram observadas diferenças significativas entre oxicodona e placebo para função física."</p> <p><b>Qualidade de vida:</b> "Não foram observadas diferenças significativas entre oxicodona e placebo para escala SF-36."</p> <p><b>Qualidade do sono:</b> Qualidade do sono mensurada de 0 a 10, mudança desde o baseline (Least squares means): oxicodona: 1.2 (0.24) versus placebo: 0.5 (0.24); <math>p = 0.024</math></p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> oxicodona 80 de 82/ placebo 52 de 77</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Constipação:</b> oxicodona 35 de 82/ placebo 11 de 77</li> <li>• <b>Sonolência:</b> oxicodona 33 de 82/ placebo 1 de 77</li> </ul> <p><b>Reações adversas graves:</b> oxicodona 14 de 82/ placebo 9 de 77</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> dos 12 indivíduos que interromperam devido ao controle inadequado da dor, 1 estava no grupo da oxicodona CR e 11 estavam no grupo do placebo (<math>p = 0,002</math>).</p> |
| <b>Schwartz, 2010</b> <sup>48</sup> | Adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2 com neuropatia periférica diabética por pelo menos 6 meses e HbA1c $\leq 11\%$ por pelo menos 3 meses; 3 meses de histórico de uso de medicamento analgésico e não satisfação com o tratamento atual<br>N=395   | Tapentadol<br>N=199<br><br>Placebo<br>N=196    | Alto risco de viés      | <p><b>Dor:</b> Intensidade média de dor, escala numérica de 0 a 11, mudança desde o baseline (Least mean squares): oxicodona: 0,0 versus placebo: 1,4; Diferença média (least mean squares) entre tapentadol e placebo: -1.3 (IC95%: -1.70 a -0.92; <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> tapentadol 139 de 196/ placebo 100 de 193</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desordens gastrointestinais:</b> tapentadol 57 de 196/ placebo 27 de 193</li> <li>• <b>Constipação:</b> tapentadol 12 de 196/ placebo 2 de 193</li> <li>• <b>Desordens do SNC:</b> tapentadol 37 de 196/ placebo 27 de 193</li> <li>• <b>Dizziness:</b> tapentadol 15 de 196/ placebo 3 de 193</li> <li>• <b>Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais:</b> tapentadol 24 de 196/ placebo 21 de 193</li> </ul> <p><b>Reações adversas graves:</b> tapentadol 10 de 196/ placebo 3 de 193</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> tapentadol 59 de 196/ placebo 59 de 193</p>   |
| <b>Vinik, 2014</b> <sup>49</sup>    | Adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou 2, neuropatia diabética dolorosa crônica por pelo menos 6 meses; Regime diabético otimizado por mais de 3 meses antes da triagem consistindo de dieta, hipoglicemiante oral ou terapia com insulina; 3 meses de histórico de uso analgésico e insatisfação com o tratamento atual<br>N=320                                | Tapentadol ER<br>N=168<br><br>Placebo<br>N=152 | Algumas preocupações    | <p><b>Mudança Média (DP) na intensidade de dor:</b><br/>Tapentadol ER: 0.28 (2.04)<br/>Placebo: 1.30 (2.43)<br/><i>Least square mean difference</i> tapentadol - placebo: -0.95 (IC 95%: -1.42 a -0.49), <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>Alcançar pelo menos 30% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12</b><br/>Tapentadol: 55.4% (92/166)<br/>Placebo: 45.4% (69/152), <math>p = 0.032</math></p> <p><b>Alcançar pelo menos 50% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12</b><br/>Tapentadol: 40.4% (67/166)<br/>Placebo: 28.9% (44/152); <math>p = 0.015</math></p> <p><b>Inventário Breve da dor -mudança de intensidade da dor média (DP) no ponto duplo cego</b><br/>Tapentadol: -3.0 (2.16)<br/>Placebo: -2.3 (2.33); <math>p = 0.003</math></p>  |

|                                    |  |   |                    |  |
|------------------------------------|--|---|--------------------|--|
|                                    |  |   |                    | <p>SF-36, Domínio funcionamento físico, mudança média (DP) no ponto duplo cego<br/>Tapentadol: 0.1 (7.50)<br/>Placebo: -1.7 (7.44); p=0.085</p> <p>SF-36, domínio saúde geral, mudança média (DP) no ponto duplo cego<br/>Tapentadol: -0.4 (6.04)<br/>Placebo: -0.8 (6.39); p=0.444</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> Tapentadol 132 de 166/ Placebo: 93 de 152</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Constipação:</b> Tapentadol 9 de 166/ Placebo: 0 de 152</li> <li>• <b>Dizziness:</b> Tapentadol 12 de 166/ Placebo: 3 de 152</li> <li>• <b>Sonolência:</b> Tapentadol: 10 de 166/ Placebo: 1 de 0.7</li> <li>• <b>Insônia:</b> Tapentadol: 9 de 166/ Placebo: 4 de 152</li> </ul> <p><b>Eventos adversos graves:</b> Tapentadol 8 de 166/ Placebo 9 de 152<br/><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> Tapentadol: 28% (46/166), Placebo: 30% (45/152)</p>  |
| <b>Simpson, 2016</b> <sup>50</sup> | Pacientes com diabetes do tipo 1 ou 2 pelos 6 meses anteriores com controle glicêmico estável pelos últimos 3 meses e tendo experimentado neuropatia diabética dolorosa pelo mínimo de 6 meses (em terapia analgésica não opioide convencional estável)<br>N=186 | Buprenorfina<br>N=93<br><br>Placebo<br>N=93 | Alto risco de viés | <p><b>Alcançar pelo menos 30% de redução na dor média pela escala numérica na semana 12</b><br/>buprenorfina: 51,7% [46 de 89]<br/>placebo: 41,3% [38 de 92]</p> <p><b>Alteração da avaliação inicial na pontuação média do END para menor intensidade de dor, média (DP)</b><br/>buprenorfina: -2.17 (1.82) (n=89)<br/>placebo: -1.14 (2.24) (n=92); p&lt;0.05</p> <p><b>Pontuação média da escala categórica para alívio da dor (0 a 5)</b><br/>buprenorfina: 1.74 (1.23) (n=89)<br/>placebo: 2.32 (1.35) (n=92); p&lt;0.05</p> <p><b>Alteração da avaliação inicial na média do SF-MPQ, escore total</b><br/>buprenorfina: -6.71 (7.28) (n=89)<br/>placebo: -5.30 (8.53) (n=92); p=0,09</p> <p><b>Alteração da avaliação inicial do HRQOL (SF-36) - funcionamento físico, média (DP)</b><br/>buprenorfina: 2.72 (13.99) (n=89)<br/>placebo: 1.22 (16.07) (n=92); p=0.21</p> <p><b>Alteração da avaliação inicial do HRQOL (SF-36) - saúde geral, média (DP)</b><br/>buprenorfina: 5.00 (17.01) (n=89)<br/>placebo: 48.30 (23.51) (n=92); p=0.21</p> <p><b>Alteração da avaliação inicial na média do DSIS, média (DP)</b><br/>buprenorfina: -3.53 (2.51) (n=89)<br/>placebo: -2.38 (2.59) (n=92); p&lt;0.05</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> Buprenorfina: 87 de 93/ placebo: 76 de 93<br/><b>Eventos adversos específicos:</b> "Os eventos adversos mais reportados 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%)."<br/><b>Eventos adversos graves</b><br/>buprenorfina: 10 de 93</p> |

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  | placebo: 9 de 93<br><b>Eventos adversos sérios</b><br>buprenorfina: 7 de 93<br>placebo: 4 de 93<br><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> 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 18: Caracterização dos estudos de dor não específica selecionados após a busca estruturada.**

| Estudo                               | População   | Intervenção e comparador  | Avaliação geral RoB 2.0 | Principais resultados  |
|--------------------------------------|---|---|-------------------------|--|
| <b>Allan, 2001</b> <sup>51</sup>     | 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<br>N=256 | fentanila transdérmica<br>n=126<br><br>morfina oral de liberação controlada<br>n=130  | Alto risco de viés      | <p><b>Dor:</b> Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57.8, range 33.1-82.5 versus média 62.9, range 41.2-84.6; p&lt;0.001), independente da ordem de tratamento</p> <p><b>SF-36, Funcionamento físico, médio (IC 95%)</b><br/>Fentanila: 35.4 (32.2 a 38.7)/ Morfina: 34.9 (31.7 a 38.2); p=0.712</p> <p><b>SF-36, saúde geral, média IC 95%</b><br/>Fentanila: 42.5 (39.6 a 54.4)/ Morfina: 40.7 (37.8 a 43.5); p=0.246</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> Fentanila: 74%; morfina: 70%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tontura:</b> fentanila: 28 de 250/ morfina: 9 de 238</li> <li>• <b>Constipação:</b> fentanila: 41 de 250/ morfina: 52 de 238</li> <li>• <b>Boca seca:</b> fentanila: 21 de 250/ morfina: 22 de 238</li> <li>• <b>Sonolência:</b> fentanila: 45 de 250/ morfina: 34 de 238</li> </ul> <p><b>Eventos adversos graves:</b> fentanila: 2.8%/ morfina: 3.8%</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> Fentanila: 16% (10) / morfina: 9% (11)</p> <p><b>Preferências:</b> Uma proporção maior de pacientes preferiu a fentanila transdérmica a morfina (138 (65%) versus 59 (28%); p&lt;0,001). As principais razões para preferir a fentanila foram melhor alívio da dor, maior conveniência e menos EA.</p>   |
| <b>Nicholson, 2006</b> <sup>52</sup> | Adultos de 18 a 85 anos com dor não oncológica moderada a severa, com indicação de tratamento contínuo com analgésico opioide de liberação sustentada<br>N=112  | KADIAN (sulfato de morfina de liberação prolongada revestido com polímero [P-ERMS])<br>N=53<br><br>OxyContin (comprimidos de cloridrato de oxicodona de liberação controlada [CRO])<br>N=59 | Alto risco de viés      | <p><b>Dor:</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)</p> <p><b>Pontuação média da escala de dor no início:</b> Morfina: 7.2/ Oxicodona: 7.4</p> <p><b>Pontuações médias da escala de dor na semana 24:</b> Morfina: 5.3/ Oxicodona: 6.0</p> <p><b>Qualidade de vida:</b> 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&lt;0.05).</p> <p><b>PCS escores na linha de base:</b> Morfina: 26.4/ oxicodona: 31.1</p> <p><b>PCS escores na semana 24:</b> morfina: 28.9/ oxicodona: 33.2</p> <p><b>Qualidade do sono:</b> 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 baseline com morfina foi significativamente melhor do que com oxicodona (p&lt;0.05)</p> <p><b>Pontuação média da escala de sono no início:</b> Morfina: 6.1/ Oxicodona: 6.4</p> <p><b>Pontuação média da escala de sono na semana 24:</b> Morfina: 3.5/ Oxicodona: 4.8</p> <p><b>Eventos adversos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Constipação:</b> Morfina: 13 de 50/ Oxicodona: 6 de 58</li> <li>• <b>Nausea:</b> Morfina: 7 de 50/ Oxicodona: 8 de 58</li> <li>• <b>Sonolência:</b> Morfina: 5 de 50/ Oxicodona: 4 de 58</li> <li>• <b>Desordem cognitiva:</b> Morfina: 2 de 50/ Oxicodona: 1 de 58</li> <li>• <b>Dizziness:</b> Morfina: 1 de 50/ Oxicodona: 3 de 58</li> <li>• <b>Sedação:</b> Morfina: 0 de 50/ Oxicodona: 3 de 58</li> </ul> <p><b>Eventos adversos graves:</b> 12 pacientes tiveram EA grave, somente um deles foi considerado como tendo relação com tratamento, um paciente do grupo morfina teve alteração de status mental. O paciente descontinuou o estudo e se recuperou completamente. O estudo não especificou o número</p> |

|                            |  |   |                    |  |
|----------------------------|--|---|--------------------|--|
|                            |  |   |                    | <p>de eventos por grupo.</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> 28 pacientes, 15 no grupo morfina e 13 no grupo oxicodeona descontinuaram sua medicação devido a eventos adversos, geralmente uma desordem gastrointestinal ou do sistema nervoso central</p> <p><b>Preferências:</b> Pacientes em ambos os grupos expressaram mais satisfação com sua medicação de estudo até o final do estudo, não foram encontradas diferenças significativas. Mudança desde o baseline até a semana 24: Morfina: +2.6/ Oxicodeona: +1.7; p&lt;0.001</p>   |
| Landau, 2007 <sup>53</sup> | <p>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 &lt;7 para “dor em média nas últimas 24 horas” Breve Inventário da Dor (escala de 0 = sem dor a 10 = dor tão forte quanto você pode imaginar); e com sua medicação analgésica atual com bom, muito bom ou excelente controle da dor (escala categórica de 6 pontos de muito ruim a excelente)</p> <p>N=267</p> | <p>Buprenorfina TDS (BTDS)<br/>N=129</p> <p>Placebo emplastro<br/>N=138</p> | Alto risco de viés | <p><b>Dor:</b> 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 odds 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).</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> BTDS: 62 de 129/ Placebo: 55 de 138</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dizziness: BTDS: 0 de 129/ Placebo: 0 de 138</li> <li>• Sonolência: BTDS: 3 de 129/ Placebo: 1 de 138</li> <li>• Dor de cabeça: BTDS: 5 de 129/ Placebo: 3 de 138</li> </ul> <p><b>Reações adversas graves:</b> Nenhuma morte ou outros eventos adversos graves foram relatados durante a fase duplo-cega.</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> 12 participantes (6 por grupo de tratamento) descontinuaram de forma prematura, principalmente por causa de evento adverso na fase duplo-cega.</p>   |
| Sorge, 2004 <sup>54</sup>  | <p>Pacientes adultos recebendo tratamento hospitalar ou ambulatorial para dor crônica grave ou muito grave relacionada a câncer ou outros agravos justificando tratamento com opioides fortes como buprenorfina</p> <p>N=137</p>   | <p>Buprenorfina TDS (transdémica)<br/>N=90</p> <p>Placebo<br/>N=47</p>      | Alto risco de viés | <p><b>Dor:</b> Na fase duplo-cega, receptores de buprenorfina TDS tiveram melhora mais pronunciada na intensidade geral da dor comparado com pacientes no grupo placebo (mensurada pela proporção de relatos diários relatando dor leve e moderada).</p> <p><b>Qualidade de vida:</b> 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.</p> <p><b>Reações adversas gerais:</b> Buprenorfina TDS:54.4%/ Placebo: 42.6%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nausea:</b> Buprenorfina TDS: 8 de 90/ Placebo: 4 de 47</li> <li>• <b>Tontura:</b> Buprenorfina TDS: 1 de 90/ Placebo: 1 de 47</li> <li>• <b>Sonolência:</b> Buprenorfina TDS: 1 de 90/ Placebo: 0 de 47</li> <li>• <b>Vômito:</b> Buprenorfina TDS: 4 de 90/ Placebo: 3 de 47</li> <li>• <b>Constipação:</b> Buprenorfina TDS: 2 de 90/ Placebo: 1 de 47</li> </ul> <p><b>Eventos adversos graves:</b> Nenhuma morte ocorreu durante o período de 15 dias de estudo e nenhum dos 4 eventos adversos sérios reportados foi julgado como relacionado ao medicamento de estudo.</p> <p><b>Abandono de tratamento por qualquer causa:</b> 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</p> |

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

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 7.1. Dor crônica oncológica

A ferramenta *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials (RoB 2.0)*<sup>402</sup> foi utilizada para julgar o risco de viés em cada estudo selecionado. Dos 13 estudos incluídos para dor crônica oncológica, 10 tiveram alto risco de viés<sup>56,57,229,324,388,390–393,395</sup> e três tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés<sup>55,389,394</sup>. O domínio mais sujeito a viés foi o D2: Desvios das intervenções pretendidas, o qual traz como elementos a ciência dos participantes e profissionais de saúde quanto à alocação da intervenção, isto é, quanto ao cegamento; e se houve uma análise apropriada do efeito da alocação na intervenção. A ferramenta julga como única análise apropriada a análise por intenção de tratar. Os estudos tiveram alto risco de viés por serem, em sua maioria, abertos e com desfechos autorreferidos, sendo passíveis de viés uma vez que os pacientes cientes de sua alocação poderiam ter um julgamento subjetivo sobre sua dor ou eventos adversos. Ademais, os domínios D1: Processo de randomização e D5: Seleção de resultado reportado também foram alvo de preocupações quanto ao risco de viés por causa da randomização e sigilo de alocação, além da ausência de plano de análise pré-especificado. Os julgamentos podem ser verificados na **Figura 2** e na

**Figura 3.**

**Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica oncológica.**

| Study               | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|---------------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                     | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| Ahmedzai, 1997      | -                    | X  | -  | +  | +  | X       |
| Imanaka, 2014       | -                    | X  | +  | +  | +  | X       |
| Imanaka, 2013       | +                    | X  | X  | +  | +  | X       |
| Kress, 2008         | X                    | X  | X  | X  | -  | X       |
| Kress, 2014         | -                    | -  | +  | +  | +  | -       |
| Mucci-LoRusso, 1998 | +                    | X  | X  | +  | -  | X       |
| Pan, 2019           | X                    | X  | +  | +  | +  | X       |
| Poulain, 2008       | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Riley, 2015         | X                    | +  | +  | +  | X  | X       |
| Shi, 2017           | X                    | X  | +  | X  | -  | X       |
| Sittl, 2003         | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| van Seventer, 2003  | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Wirz, 2009          | +                    | X  | -  | -  | +  | X       |
| Zecca, 2016         | +                    | X  | +  | -  | +  | X       |

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




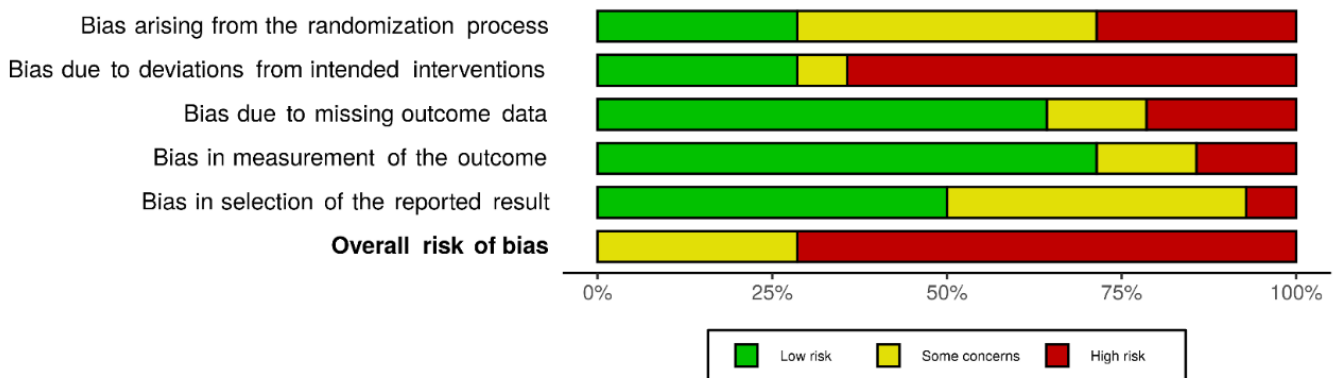
Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

Figura 3. Risco de viés para os estudos sobre dor oncológica crônica.



## 7.2. Dor crônica musculoesquelética

Dos 16 estudos incluídos para dor crônica musculoesquelética, 11 tiveram alto risco de viés<sup>58,59,61,63,65,66,295,396,397,400</sup> e cinco tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés<sup>60,62,398,399,401</sup>. O domínio mais sujeito a viés foi o D4, devido, em sua maioria, a estudos abertos e com desfechos autorreferidos, sendo passíveis de viés uma vez que os pacientes cientes de sua alocação poderiam ter um julgamento subjetivo sobre sua dor ou eventos adversos. O domínio D1: Processo de randomização também teve alto risco de viés devido à falta de clareza para descrever o processo de randomização. Os julgamentos podem ser verificados na **Figura 2 4** e na

Figura 35.

Figura 4. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica musculoesquelética.

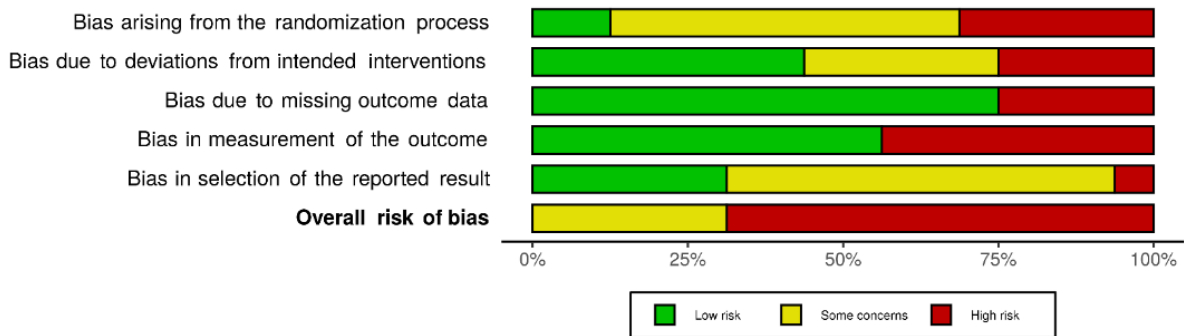
| Study          | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| Allan 2005     | +                    | -  | +  | X  | +  | X       |
| Buynak 2010    | X                    | +  | +  | +  | -  | X       |
| Hale 2009      | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Katz 2015      | -                    | -  | +  | +  | X  | X       |
| Rauck 2007     | X                    | -  | +  | X  | +  | X       |
| Serrie 2017    | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |
| Steiner 2011   | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Ueberall 2016  | X                    | X  | +  | X  | +  | X       |
| Ueberall 2015  | -                    | X  | X  | +  | -  | X       |
| Webster 2006   | -                    | +  | X  | +  | +  | X       |
| Wild 2010      | X                    | -  | X  | X  | -  | X       |
| Afilalo 2010   | +                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Hartrick 2009  | -                    | -  | X  | X  | -  | X       |
| Langford 2006  | -                    | X  | +  | X  | -  | X       |
| Markenson 2005 | X                    | X  | +  | X  | -  | X       |
| Chu 2012       | -                    | +  | +  | +  | -  | -       |

Figura 5.

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

Judgement  
 X High  
 - Some concerns  
 + Low

Risco de viés para os estudos sobre dor crônica musculoesquelética.





### 7.3. Dor crônica neuropática

De quatro estudos incluídos para dor crônica neuropática, dois tiveram alto risco de viés <sup>48,50</sup> e dois tiveram algumas preocupações quanto ao risco de viés <sup>47,49</sup>. Nesse caso, novamente os domínios alvo de preocupação foram D1: Processo de randomização, D2: Desvios das intervenções pretendidas e D5: Seleção de resultado reportado. Os estudos com preocupações menores se referem à falta de protocolo <sup>47</sup> e à falta de sigilo de alocação <sup>49</sup>. O estudo de Schwartz, 2010 não teve sigilo de alocação e a falta de mascaramento pode ter acarretado desvios da intervenção pretendida na randomização <sup>48</sup>. Já o estudo de Simpson, 2016 teve desbalanço nas características da linha de base, perdas de seguimento possivelmente relacionadas à intervenção e falta de sigilo de alocação <sup>50</sup>. As análises podem ser vistas na **Figura 6** e **Figura 7**.

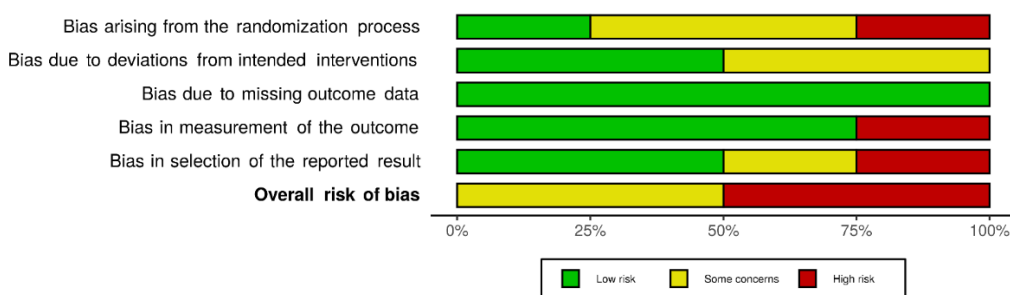
**Figura 6. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica neuropática.**

| Study          | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| Gimbel, 2003   | +                    | +  | +  | +  | -  | -       |
| Schwartz, 2010 | -                    | -  | +  | +  | X  | X       |
| Simpson, 2016  | X                    | -  | +  | X  | +  | X       |
| Vinik, 2014    | -                    | +  | +  | +  | +  | -       |

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

Judgement  
X High  
- Some concerns  
+ Low

**Figura 7. Risco de viés para os estudos sobre dor crônica neuropática.**



### 7.4. Dor crônica não específica

Todos os estudos incluídos para dor crônica não específica tiveram alto risco de viés. O estudo de Allan, 2001 não manteve sigilo de alocação, os avaliadores de desfecho estavam cientes da alocação, além de não declarar qual tipo de análise foi usada (intenção de tratar ou por protocolo). Houve perda de seguimento importante no grupo tratado com

fentanila, o que pode estar relacionado ao desfecho de interesse. Além disso, não houve protocolo *a priori* <sup>51</sup>. O estudo de Nicholson, 2006 foi aberto e não há informações suficientes sobre a linha de base para verificar se não houve problemas de randomização. Ademais, houve perda de dados importantes, possivelmente relacionados ao desfecho de interesse, e não houve protocolo definido antes do estudo <sup>52</sup>. Ambos os estudos de Landau, 2007 e de Sorge, 2014 não tiveram protocolo e mensuraram o desfecho dor por meio de medida indireta, isto é, pelo consumo de medicamento de resgate, implicando possível viés de detecção <sup>53,54</sup>. As análises estão na **Figura 8** e **Figura 9**.

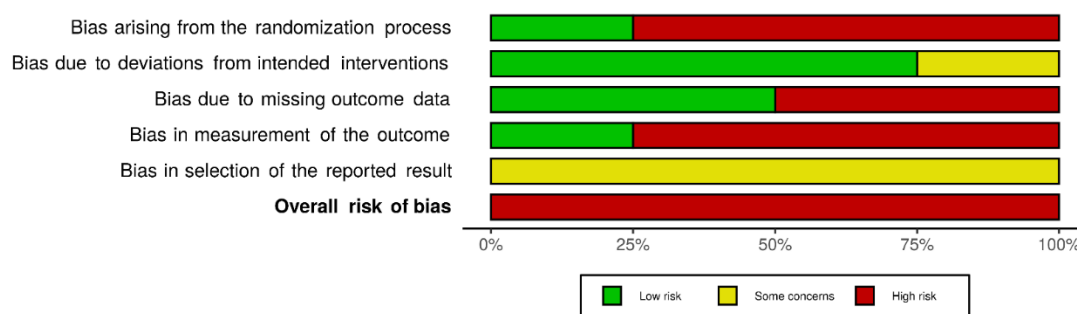
**Figura 8. Avaliação da qualidade dos estudos individuais para dor crônica não específica.**

| Study           | Risk of bias domains |    |    |    |    | Overall |
|-----------------|----------------------|----|----|----|----|---------|
|                 | D1                   | D2 | D3 | D4 | D5 |         |
| 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 9. Risco de viés para os estudos sobre dor crônica não específica.**



## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

### 8.1. Dor crônica oncológica

São 13 os estudos incluídos que avaliaram opioides fortes para dor oncológica. Os estudos de Ahmedzai, 1997<sup>388</sup>, Kress, 2008<sup>229</sup>, van Seventer, 2003<sup>389</sup> e Wirz, 2009<sup>390</sup> avaliaram fentanila transdérmica versus morfina, buprenorfina ou

tratamento padrão. Estudos com tapentadol incluíram Imanaka, 2014<sup>395</sup>, Imanaka, 2013<sup>57</sup> e Kress, 2014<sup>55</sup>, e o comparador foi morfina ou oxicodona. Estudos que compararam morfina com oxicodona foram Mucci-Lorusso, 1998<sup>56</sup>, Pan, 2019<sup>391</sup>, Riley, 2015<sup>392</sup>, Shi, 2017<sup>324</sup> e Zecca, 2016<sup>393</sup>. Somente o estudo de Poulain, 2008<sup>394</sup> teve a comparação buprenorfina e placebo.

Para interpretação da meta-análise em rede, observa-se que cada nó da rede representa uma intervenção. Os números nos nós representam a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. A coloração dos ramos indica o risco de viés dos estudos (vermelho indica alto risco), com base no risco de viés dos estudos individuais.

### 8.1.1. Desfechos de eficácia

#### 8.1.1.1. Dor

Três estudos foram incluídos na análise de redução de dor de origem oncológica. Os estudos reportaram dor de formas diferentes nos estudos, principalmente por END e por EVA. Com o objetivo de comparar os tratamentos, os resultados foram reunidos com diferenças de médias padronizadas (DMP). As análises são apresentadas abaixo. A Figura 10 mostra maior magnitude de efeito na comparação entre oxicodona e morfina. A

Figura **11** mostra a rede de evidências fechada. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra que não há diferença de efeito nem entre morfina e oxicodona, nem entre morfina e tapentadol. A Figura 13 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos morfina e tapentadol (DMP=-1,11; IC 95%: -3,60 a 1,37), entre morfina e oxicodona (DMP = -2,06; IC 95%: -4,56 a 0,44), nem entre tapentadol e morfina (DMP=-0,95; IC 95%: -3,43 a 1,54) para redução de dor. A Figura 14 revela que não foi verificada inconsistência estatisticamente significativa entre as análises diretas e indiretas.

**Figura 10. Gráfico de resultado dos estudos para dor oncológica.**

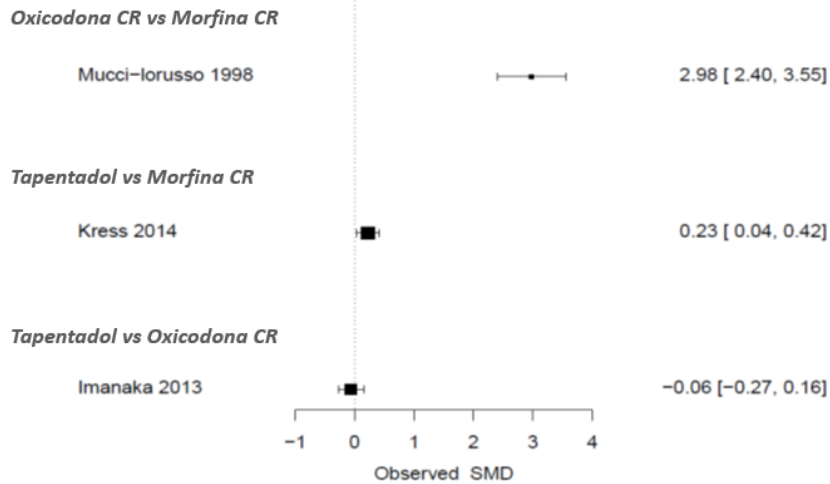


Figura 11. Rede de evidências para o desfecho dor oncológica.

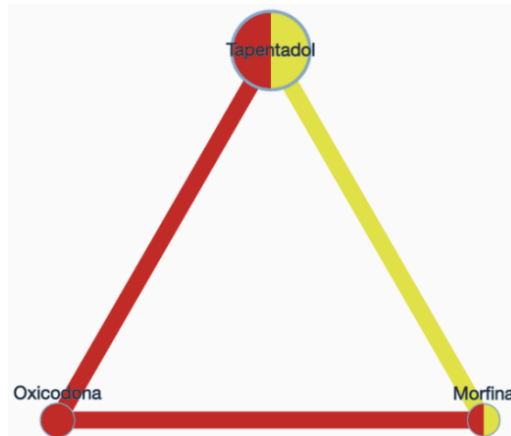
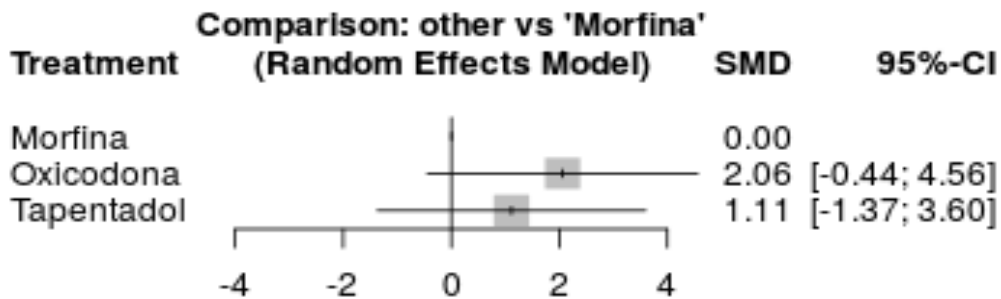


Figura 12. Gráfico de floresta para desfecho dor oncológica.



Legenda: SMD= standardized mean difference; CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release;

**Figura 13: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor oncológica.**

|                     |                     |                     |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| 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 14: Análise de inconsistência para o desfecho dor oncológica.**

Assessment of inconsistency for all studies

| Comparison           | No.Studies | NMA  | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|----------------------|------------|------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| 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   |

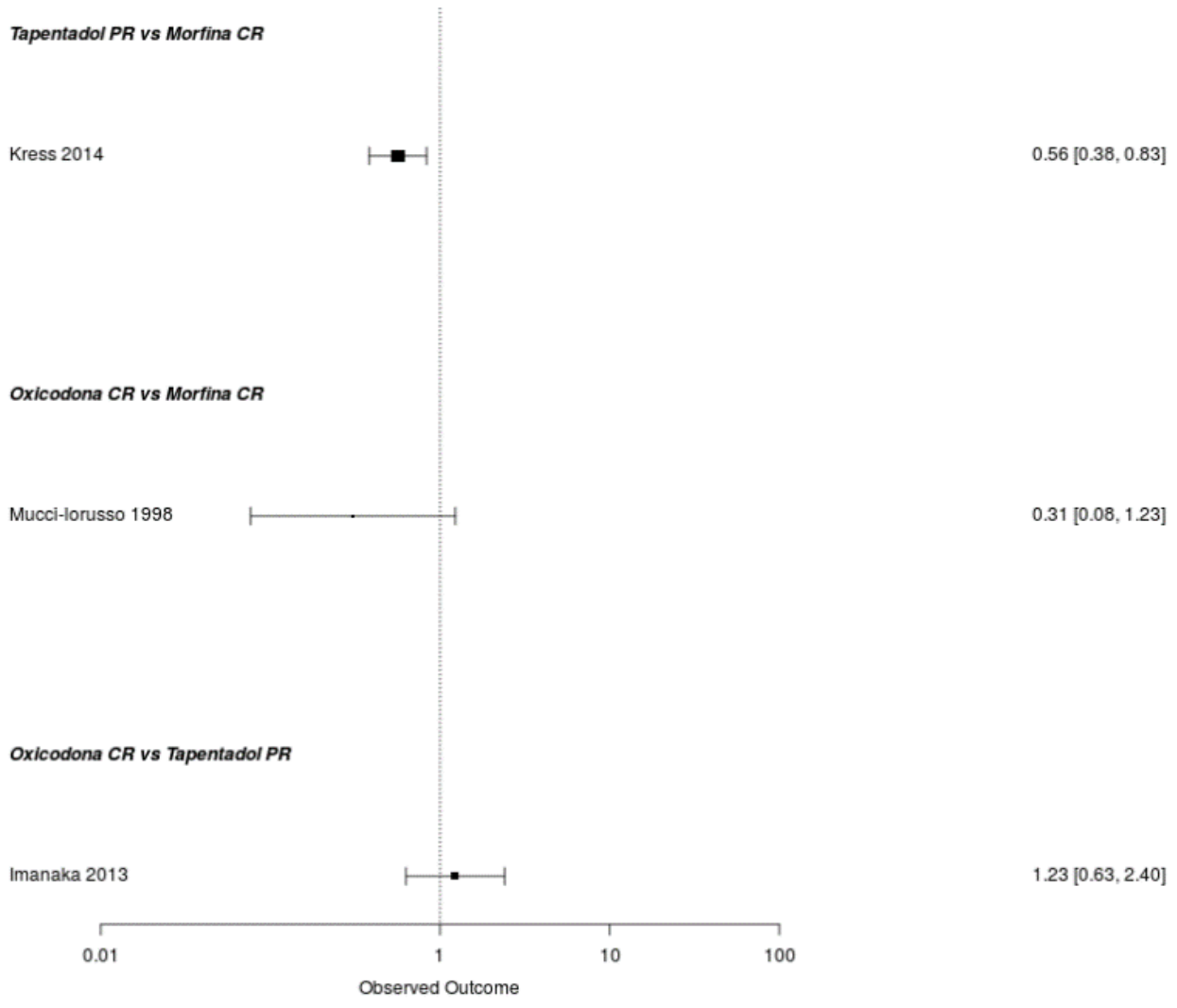
Legenda: No. Studies=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; Direct=avaliação direta; Indirect=avaliação indireta; Difference=diferença; Diff\_95CI\_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff\_95CI\_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

### 8.1.2. Desfechos de segurança

#### 8.1.2.2. Incidência de eventos adversos

Somente três estudos reportaram esse desfecho: Kress, 2014<sup>55</sup>, Mucci-lorusso, 1998<sup>56</sup> e Imanaka, 2013<sup>57</sup>. Segundo a Figura 15, somente a estimativa entre tapentadol e morfina teria significância estatística. A Figura 16 mostra a rede de evidências fechada, e a **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra que, de fato somente a comparação ntre morfina e tapentadol tem significância estatística. A Figura 18 mostra que não há diferença estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos (OR=0,94; IC 95%: 0,51 a 1,74), nem entre morfina e oxicodona (OR=0,57; IC 95%: 0,29 a 1,13). Pacientes que usaram tapentadol têm menor chance de ter eventos adversos em geral do que os que usaram morfina (tapentadol:morfina, OR=0,54; IC 95%: 0,36 a 0,79). A Figura 19 mostra que não houve inconsistência significativa entre as comparações direta e indireta.

Figura 15: Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos.



Legenda: CR=controlled release; PR=prolongued release.

Figura 16: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

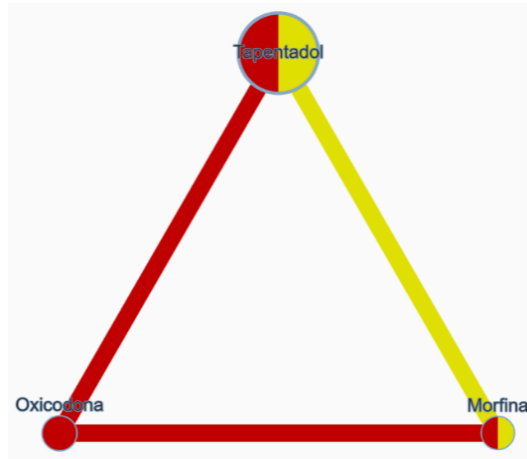
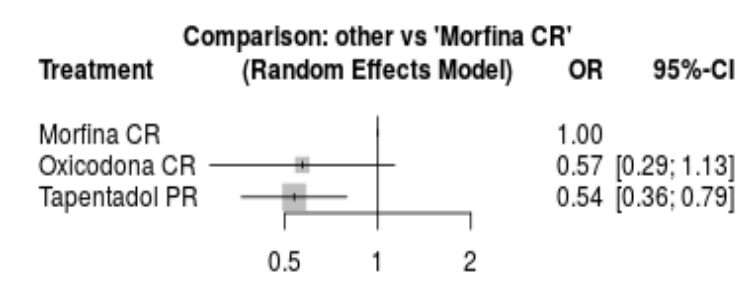


Figura 17: Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos.



Legenda: CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release.

Figura 18: *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos.

|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol PR     | 0.81 [0.41; 1.60] | 0.56 [0.38; 0.85] |
| 0.94 [0.51; 1.74] | Oxicodona CR      | 0.31 [0.08; 1.24] |
| 0.54 [0.36; 0.79] | 0.57 [0.29; 1.13] | Morfina CR        |

Legenda: PR=prologued release; CR=controlled release.

Figura 19: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho incidência de eventos adversos.

| Comparison                 | No. Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|----------------------------|-------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Oxicodona 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   |
| Oxicodona CR:Tapentadol PR | 1           | 0.06  | 0.21   | -0.61    | 0.82       | -0.79           | 2.42            | 0.32   |

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.

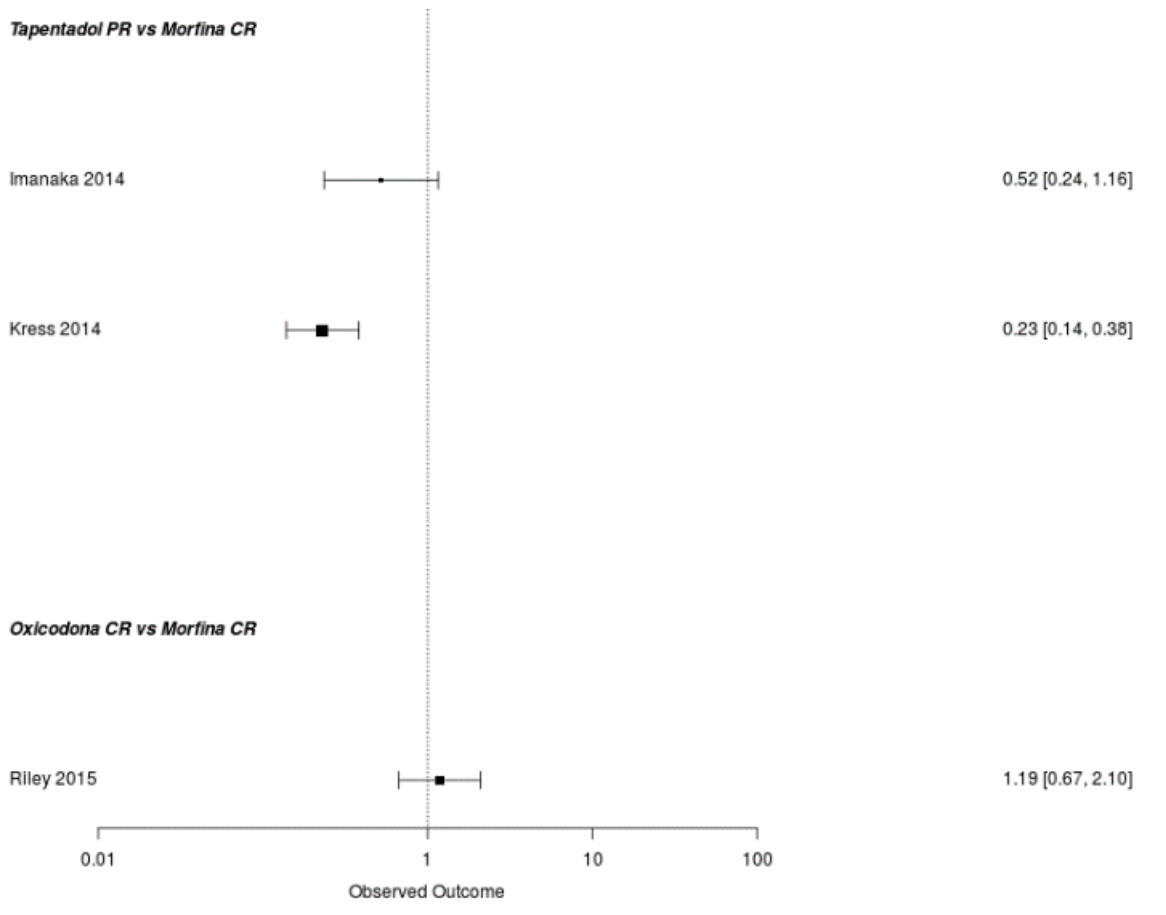
### 8.1.2.3. Incidência de eventos adversos gastrointestinais

A Figura 20 mostra os resultados dos estudos individuais incluídos. A rede de evidências não foi fechada, e está apresentada na Figura 21. A Figura 22 mostra que tapentadol tem menor chance de produzir eventos adversos gastrointestinais do que morfina (OR=0,33; IC 95%: 0,15 a 0,72). A

Figura 23 mostra que o tapentadol tem menor chance de produzir eventos adversos gastrointestinais do que a morfina (OR=0,33, IC 95%: 0,15 a 0,72), porém, não há diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e morfina

(OR = 0,84; IC 95%: 0,29 a 2,49), nem entre tapentadol e oxicodona (OR=0,28, IC 95%: 0,07 a 1,05).

**Figura 20: Gráfico de resultado dos estudos para incidência de eventos adversos gastrointestinais.**

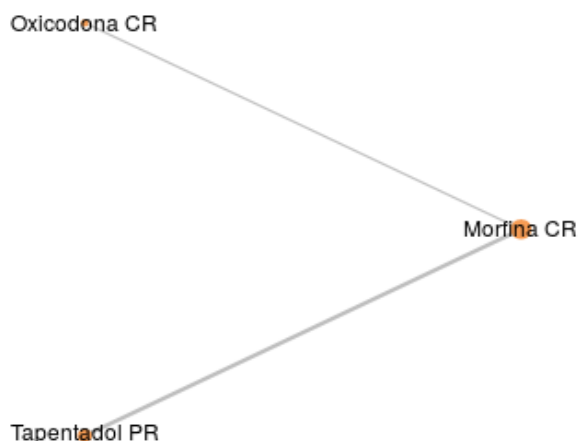


Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release.

**Figura 21: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais.**

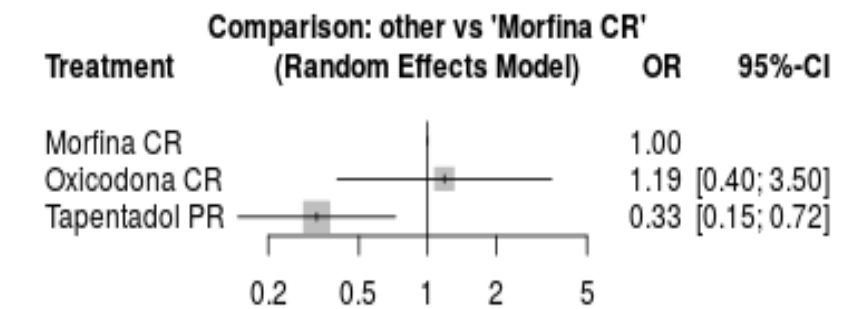


Network plot of all studies



Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release.

Figura 22: Gráfico de floresta para desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais.



Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release; OR=odds ratio, 95% CI=intervalo de confiança de 95%.

Figura 23: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos gastrointestinais.

|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol PR     | 0.33 [0.15; 0.72] | .                 |
| 0.33 [0.15; 0.72] | Morfina CR        | 0.84 [0.29; 2.49] |
| 0.28 [0.07; 1.05] | 0.84 [0.29; 2.49] | Oxicodona CR      |

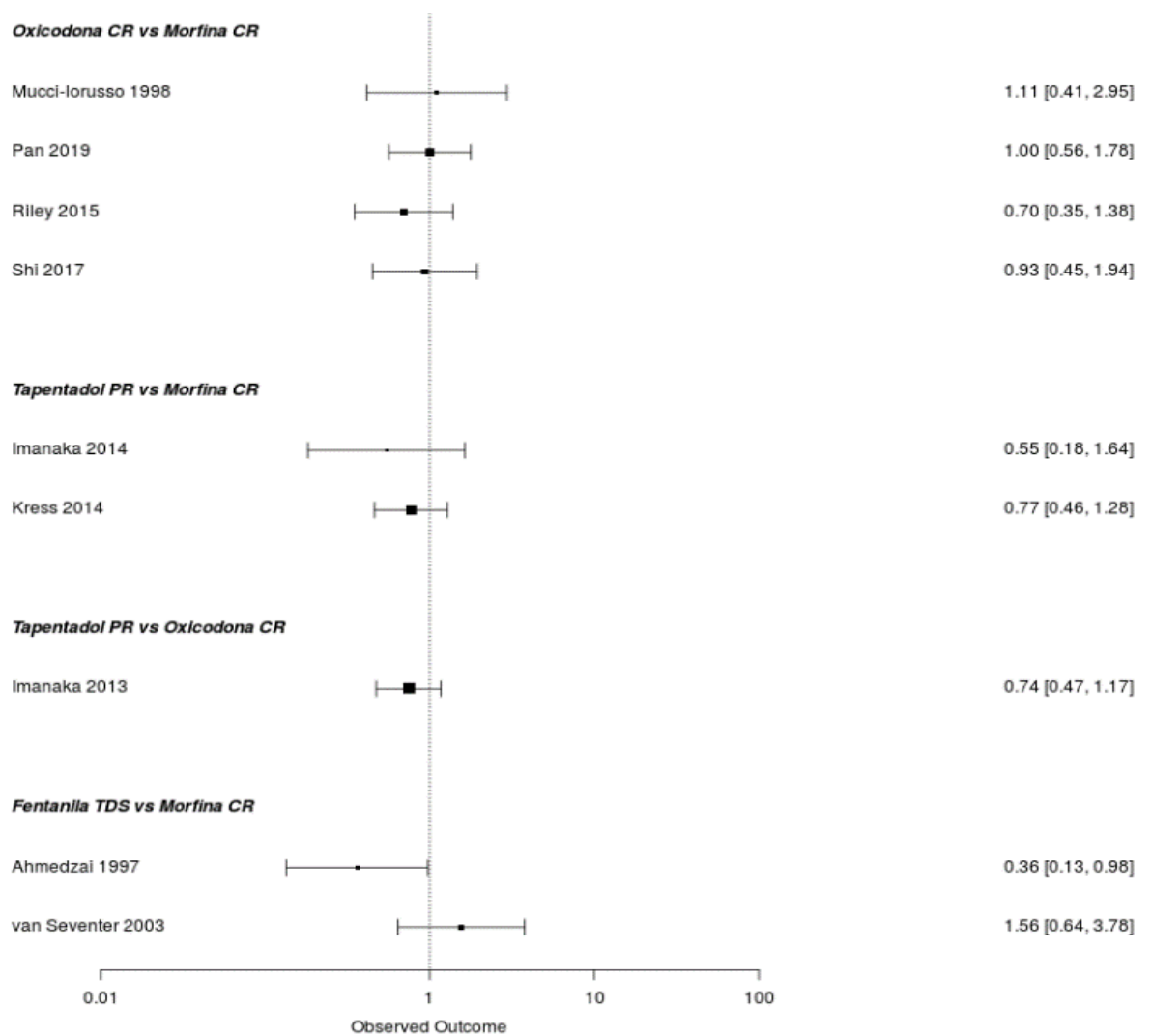
Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release.

#### 8.1.2.4. Constipação

Nenhuma das comparações é estatisticamente significante na Figura 24, que ilustra os resultados dos estudos individuais. A rede da Figura 25 mostra uma rede com um *loop*, mas não completamente fechada. A [Erro! Fonte de referência não encontrada.](#) revela que muito provavelmente nenhum dos opioides analisados provocará mais constipação em relação à morfina. A Figura 27 revela que pacientes em uso de qualquer opioide considerado têm a

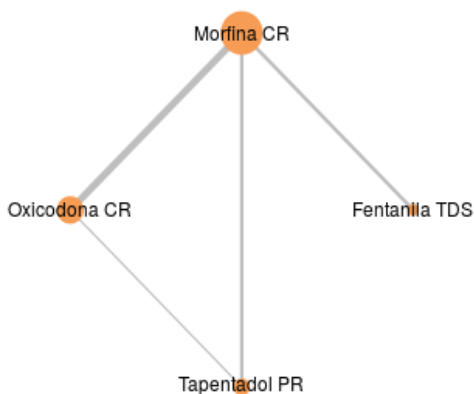
mesma chance de apresentar o evento adverso constipação, comparados a pessoas que utilizam morfina CR, que foi o comparador ativo. A morfina foi comparada diretamente a oxicodona, tapentadol e fentanila. A *Figura 28* demonstra que não há evidência de inconsistência entre as estimativas diretas e indiretas no *loop* fechado (oxicodona/tapentadol/morfina).

Figura 24: Gráfico de resultado dos estudos para constipação.



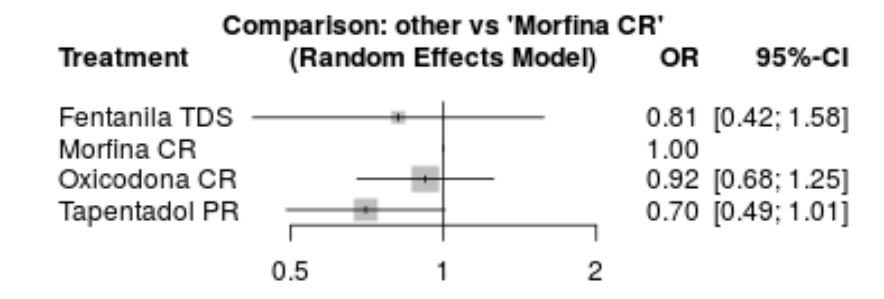
Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release.

Figura 25: Rede de evidências para constipação.



Legenda: PR=prolongued release; CR=controlled release.

**Figura 26: Gráfico de floresta para desfecho constipação.**



Legenda: CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release.

**Figura 27: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para constipação.**

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol PR     |                   | 0.74 [0.47; 1.17] | 0.72 [0.46; 1.15] |
| 0.86 [0.41; 1.83] | Fentanila TDS     |                   | 0.81 [0.42; 1.58] |
| 0.76 [0.53; 1.09] | 0.88 [0.43; 1.83] | Oxicodona CR      | 0.91 [0.64; 1.29] |
| 0.70 [0.49; 1.01] | 0.81 [0.42; 1.58] | 0.92 [0.68; 1.25] | Morfina CR        |

Legenda: CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release.

**Figura 28: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho constipação.**

| Comparison                  | No. Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|-----------------------------|-------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Fentanila TDS:Morfina CR    | 2           | -0.21 | -0.21  | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanila TDS:Oxicodona CR  | 0           | -0.12 | NA     | -0.12    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanila TDS:Tapentadol PR | 0           | 0.15  | NA     | 0.15     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Oxicodona CR:Morfina CR     | 4           | -0.08 | -0.10  | -0.03    | -0.07      | -0.81           | 0.66            | 0.85   |
| Tapentadol PR:Morfina CR    | 2           | -0.35 | -0.32  | -0.40    | 0.07       | -0.66           | 0.81            | 0.85   |
| Oxicodona CR:Tapentadol PR  | 1           | 0.27  | 0.30   | 0.22     | 0.07       | -0.66           | 0.81            | 0.85   |

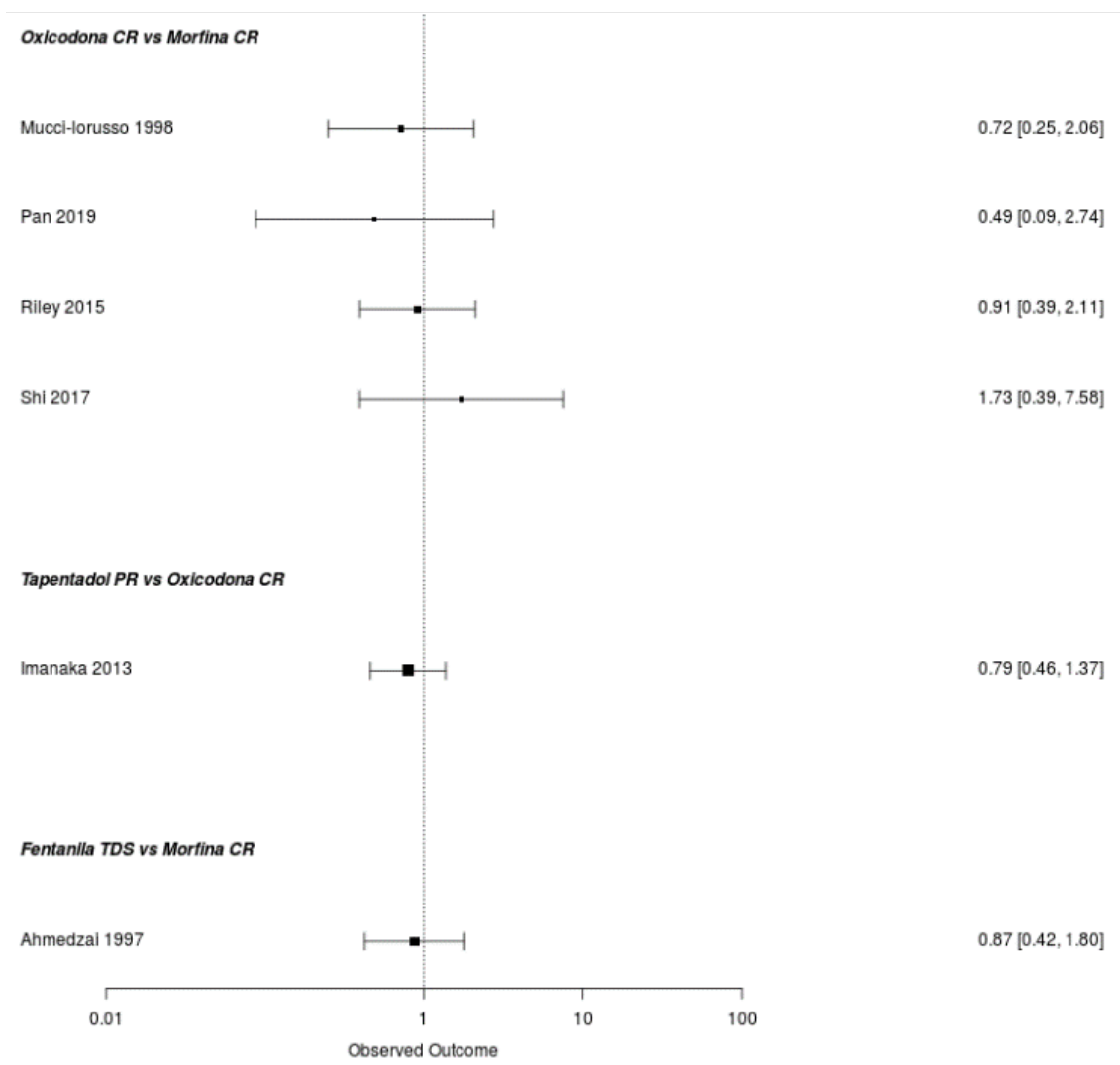
Legenda: No. Studies=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; Direct=avaliação direta; Indirect=avaliação indireta; Difference=diferença; Diff\_95CI\_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff\_95CI\_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

#### 8.1.2.5. Sonolência

Da mesma forma que a constipação, o evento adverso sonolência aparenta ser semelhante para todas as

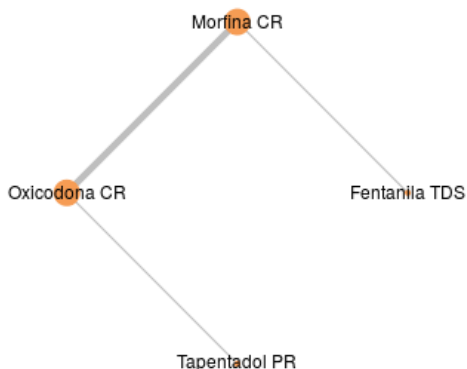
comparações observadas nos estudos individuais (Figura 29), havendo comparações diretas para morfina/oxicodona, morfina/fentanila e oxicodona/tapentadol, de acordo com a rede de evidências (Figura 30). Segundo a Figura 31 e a Figura 32, não há diferenças estatisticamente significativas entre tapentadol, fentanila ou oxicodona em relação à morfina ou quando comparados entre si para esse desfecho. Considerando que a rede não foi fechada, não é possível avaliar a inconsistência.

**Figura 29: Gráfico de resultado dos estudos para sonolência.**



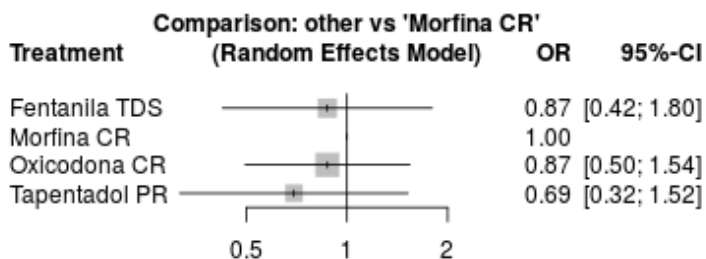
Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.

**Figura 30: Rede de evidências para sonolência.**



Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.

**Figura 31: Gráfico de floresta para desfecho sonolência.**



Legenda: TDS=sistema transdérmico; CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release; OR=odds ratio.

**Figura 32: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para sonolência.**

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol PR     | .                 | 0.79 [0.46; 1.37] | .                 |
| 0.79 [0.27; 2.31] | Fentanila TDS     | .                 | 0.87 [0.42; 1.80] |
| 0.79 [0.46; 1.37] | 1.00 [0.40; 2.50] | Oxícodona CR      | 0.87 [0.50; 1.54] |
| 0.69 [0.32; 1.52] | 0.87 [0.42; 1.80] | 0.87 [0.50; 1.54] | Morfina CR        |

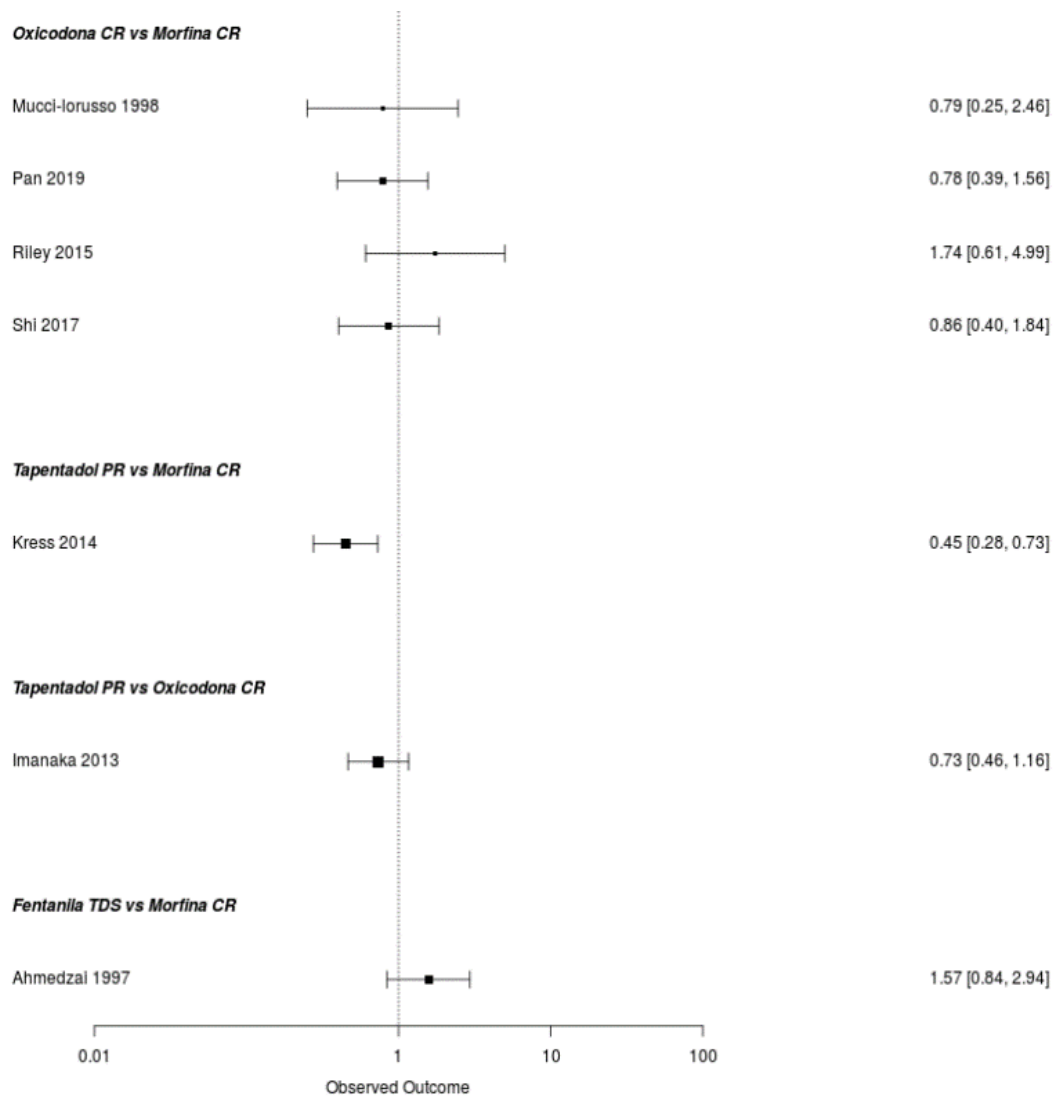
Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.

### 8.1.2.6. Náusea

Segundo inspeção visual das figuras *Figura 33*, o tapentadol seria único medicamento cujo uso resultaria em menor chance de apresentar náusea do que morfina. A *Figura 34* mostra uma rede conectada, porém não fechada. A *Figura 35* mostra que o tapentadol teria menos chance de produzir náusea do que morfina, e os outros tratamentos ativos

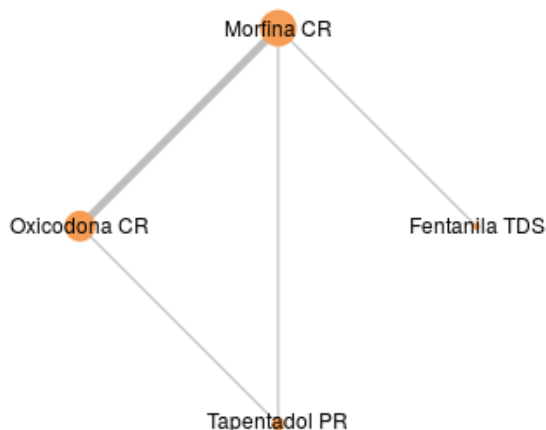
não teriam diferença significativa. De fato, pela *Figura 36*, o tapentadol tem menor chance de produzir esse evento adverso, em comparação com a oxicodona (OR=0,64; IC 95%: 0,44 a 0,93), com a morfina (OR=0,52; IC 95%: 0,36 a 0,77), e com a fentanila (OR=0,33; IC 95%: 0,16 a 0,69). Por sua vez, os demais não têm diferenças estatisticamente significativas entre eles.

**Figura 33: Gráfico de resultado dos estudos para náusea.**



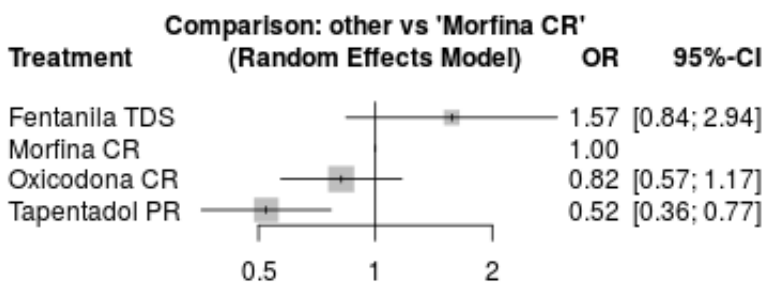
Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.

Figura 34: Rede de evidências para náusea.



Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.

Figura 35: Gráfico de floresta para desfecho náusea.



Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release; CI=intervalo de confiança; OR=odds ratio.

Figura 36: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para náusea.

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol PR     | 0.73 [0.46; 1.16] | 0.45 [0.28; 0.73] | .                 |
| 0.64 [0.44; 0.93] | Oxidodona CR      | 0.92 [0.60; 1.41] | .                 |
| 0.52 [0.36; 0.77] | 0.82 [0.57; 1.17] | Morfina CR        | 0.64 [0.34; 1.19] |
| 0.33 [0.16; 0.69] | 0.52 [0.25; 1.07] | 0.64 [0.34; 1.19] | Fentanila TDS     |

Legenda: TDS=sistema transdérmico; CR=controlled release; PR=prolonged release.



**Figura 37: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho náusea.**

| Comparison                  | No. Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|-----------------------------|-------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Fentanila TDS:Morfina CR    | 1           | 0.45  | 0.45   | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanila TDS:Oxicodona CR  | 0           | 0.65  | NA     | 0.65     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanila TDS:Tapentadol PR | 0           | 1.10  | NA     | 1.10     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Oxicodona CR:Morfina CR     | 4           | -0.20 | -0.08  | -0.49    | 0.41       | -0.38           | 1.20            | 0.31   |
| Tapentadol PR:Morfina CR    | 1           | -0.65 | -0.80  | -0.39    | -0.41      | -1.20           | 0.38            | 0.31   |
| Oxicodona CR:Tapentadol PR  | 1           | 0.45  | 0.31   | 0.72     | -0.41      | -1.20           | 0.38            | 0.31   |

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.

## 8.2. Dor crônica musculoesquelética

Foram incluídos 16 ECR. As principais condições estudadas foram a dor lombar (n= 11)<sup>58-64,295,397,400,401</sup> e osteoartrite (n= 5)<sup>65,66,396,398,399</sup>. As comparações investigadas foram: oxicodona versus tapentadol (n=6)<sup>59,60,65,397-399</sup>, oxicodona versus placebo (n=4)<sup>61,66,399,400</sup>, oxicodona versus morfina (n=3)<sup>63,64,295</sup>, fentanila versus morfina (n=1)<sup>58</sup>, fentanila versus placebo (n=1)<sup>396</sup>, buprenorfina versus placebo (n=1)<sup>62</sup>.

Com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos em suas diferentes apresentações, realizou-se meta-análise em rede dos estudos para os desfechos de eficácia: dor, incapacidade e eventos adversos. Nas análises em rede, cada nó da rede representa uma intervenção. Os números nos nós representam a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. A coloração dos ramos indica o risco de viés dos estudos (vermelho indica alto risco), com base no risco de viés dos estudos individuais. As meta-análises foram feitas por meio do programa Metainsight®, que utiliza o pacote *netmeta* do *Software* estatístico R. Os resultados, por desfecho, podem ser vistos a seguir.

### 8.2.1. Desfechos de eficácia

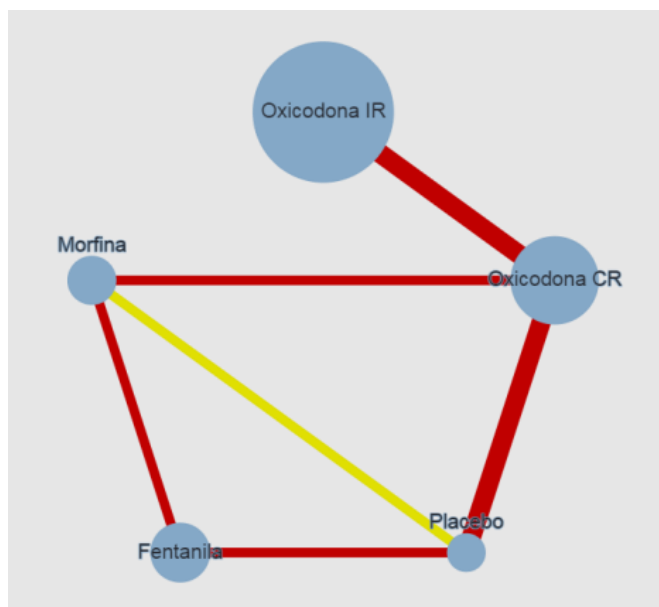
#### 8.2.1.1. Dor

Os estudos reportaram dor de formas diferentes, principalmente por END e por EVA. Com o objetivo de comparar os tratamentos, os resultados foram reunidos com DMP. Uma análise em rede foi realizada com os estudos que avaliaram a dor utilizando apenas a EVA (escala reportada de modo mais homogêneo e na maioria dos estudos). Foi feita ainda análise de sensibilidade para origem da dor (dor lombar ou osteoartrite). Destaca-se que *as redes foram parcialmente fechadas*. Desta forma, apesar de o programa gerar quadros para avaliação da inconsistência, sua análise não foi aplicável.

### 8.2.1.1.1. Intensidade da dor (Mensurada por qualquer escala)

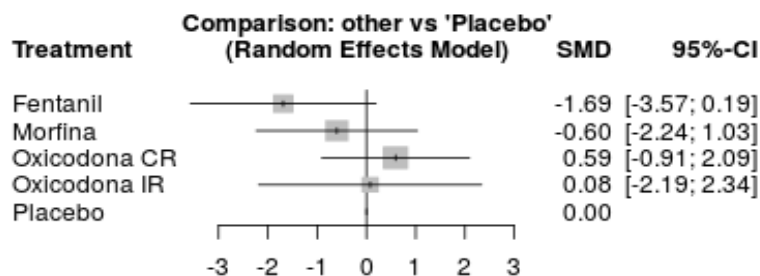
Para este desfecho, foram incluídos oito estudos, totalizando cinco intervenções, a saber: Oxycodona – Tapentadol; Oxycodona – Placebo; Oxycodona – Morfina; Fentanila - Morfina; Fentanila – Placebo. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 38**. Para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala, observa-se que tanto para comparações diretas quanto indiretas, não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo, exceto pela comparação entre fentanil e placebo. Na meta-análise direta, o fentanil resultou em redução significativa da dor comparada ao placebo (SMD=-3,05, IC 95%: -3,57 a 0,19); enquanto na comparação indireta, os grupos não foram diferentes (SMD=-1,69, IC 95%: -3,57 a -0,65). A **Figura 39** ilustra os resultados das meta-análises em rede da comparação entre os diferentes medicamentos para dor musculoesquelética em relação ao placebo. Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa na intensidade da dor (**Quadro 18**). A análise de inconsistência das comparações entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas esta representada no Quadro 15. De acordo com a última coluna, do p-valor, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as comparações direta e indireta, mesmo para a comparação entre fentanil e placebo.

**Figura 38. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala.**



Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Figura 39. Gráfico de floresta para desfecho dor musculoesquelética.**



Desvio padrão entre estudos (τ): 1,22

Número de estudos: 8

Número de tratamentos: 5

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: SMD = diferença média padronizada; IC = intervalo de confiança; CR = liberação controlada.

### Quadro 19: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para o desfecho dor musculoesquelética.

|                      |                     |                     |                      |                     |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Fentanil             | 0.27 [-2.13; 2.66]  | .                   | -3.05 [-5.45; -0.65] | .                   |
| -1.09 [-2.97; 0.79]  | Morfina             | .                   | -0.49 [-2.91; 1.92]  | 0.06 [-2.34; 2.45]  |
| -1.76 [-4.55; 1.02]  | -0.68 [-3.12; 1.77] | Oxicodona IR        | .                    | -0.52 [-2.21; 1.18] |
| -1.69 [-3.57; 0.19]  | -0.60 [-2.24; 1.03] | 0.08 [-2.19; 2.34]  | Placebo              | -1.23 [-2.95; 0.48] |
| -2.28 [-4.49; -0.07] | -1.19 [-2.96; 0.57] | -0.52 [-2.21; 1.18] | -0.59 [-2.09; 0.91]  | Oxicodona CR        |

Legenda: IR=liberação controlada; liberação imediata.

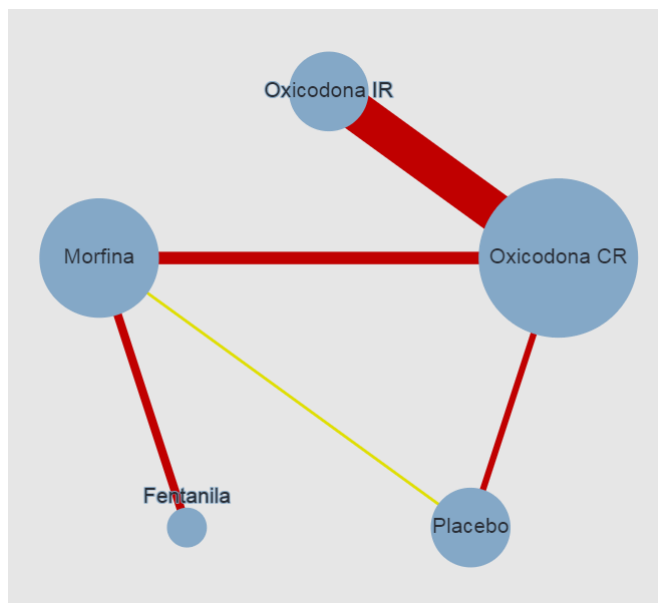
### Quadro 20. Análise de inconsistência para o desfecho dor musculoesquelética.

| Comparison                | No.Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|---------------------------|------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Fentanil :Morfina         | 1          | -1.09 | 0.27   | -3.27    | 3.54       | -0.34           | 7.41            | 0.07   |
| Fentanil :Oxicodona CR    | 0          | -2.28 | NA     | -2.28    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Oxicodona IR    | 0          | -1.76 | NA     | -1.76    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Placebo         | 1          | -1.69 | -3.05  | 0.49     | -3.54      | -7.41           | 0.34            | 0.07   |
| Morfina:Oxicodona CR      | 1          | -1.19 | 0.06   | -2.67    | 2.73       | -0.81           | 6.27            | 0.13   |
| Morfina:Oxicodona IR      | 0          | -0.68 | NA     | -0.68    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Morfina:Placebo           | 1          | -0.60 | -0.49  | -0.69    | 0.20       | -3.08           | 3.48            | 0.91   |
| Oxicodona CR:Oxicodona IR | 2          | 0.52  | 0.52   | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Oxicodona CR:Placebo      | 2          | 0.59  | 1.23   | -1.50    | 2.73       | -0.81           | 6.27            | 0.13   |
| Oxicodona IR:Placebo      | 0          | 0.08  | NA     | 0.08     | NA         | NA              | NA              | NA     |

Legenda: No. Studies=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; Direct=avaliação direta; Indirect=avaliação indireta; Difference=diferença; Diff\_95CI\_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff\_95CI\_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

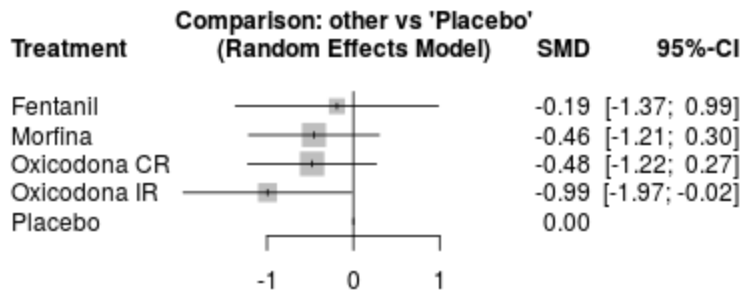
Foi realizada análises de subgrupo segundo a condição de saúde e gerada nova rede, para dor lombar (**Figura 41**). Não foi construída uma rede para o subgrupo OA, pois apenas dois estudos reportavam este desfecho e seria possível estabelecer comparação somente contra placebo. A primeira meta-análise (dor lombar) não mostrou superioridade somente da oxycodona IR em relação ao placebo, sem diferença entre os outros tratamentos ativos e o placebo (**Figura 42**). O Quadro 18 confirma esse resultado, mostrando diferença estatisticamente significativa entre oxycodona IR e placebo. Já a segunda meta-análise (para dor por AO) mostrou resultado a favor da oxycodona IR (**Figura 43**). A análise da inconsistência entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas não foi estatisticamente significativa e está representada no Quadro 20.

**Figura 40. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por dor lombar mensurada por qualquer escala.**



Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Figura 41. Meta-análise das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por dor lombar mensurado por qualquer escala**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0,45

Número de estudos: 6

Número de tratamentos: 5

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

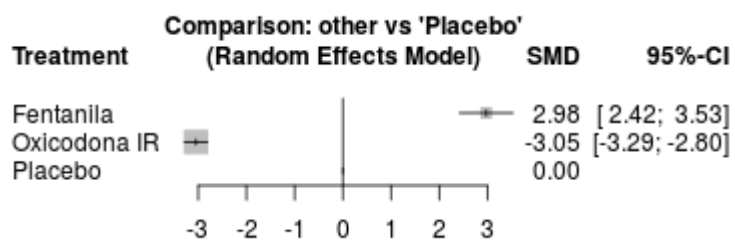
Legenda: SMD = diferença média padronizada; IC = intervalo de confiança; CR = liberação controlada.

**Quadro 21. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala.**

|                      |                     |                     |                     |                     |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Oxicodona IR         | .                   | -0.52 [-1.15; 0.11] | .                   | .                   |
| -0.54 [-1.51; 0.43]  | Morfina             | 0.06 [-0.84; 0.95]  | -0.27 [-1.17; 0.63] | -0.49 [-1.44; 0.45] |
| -0.52 [-1.15; 0.11]  | 0.02 [-0.72; 0.76]  | Oxicodona CR        | .                   | -0.44 [-1.35; 0.47] |
| -0.80 [-2.13; 0.52]  | -0.27 [-1.17; 0.63] | -0.29 [-1.45; 0.88] | Fentanil            | .                   |
| -0.99 [-1.97; -0.02] | -0.46 [-1.21; 0.30] | -0.48 [-1.22; 0.27] | -0.19 [-1.37; 0.99] | Placebo             |

Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Figura 42. Meta-análise das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): NA

Número de estudos: 2

Número de tratamentos: 3

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: SMD = diferença média padronizada; IC = intervalo de confiança; CR = liberação controlada.

**Quadro 22. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho dor lombar**

**mensurado por qualquer escala**

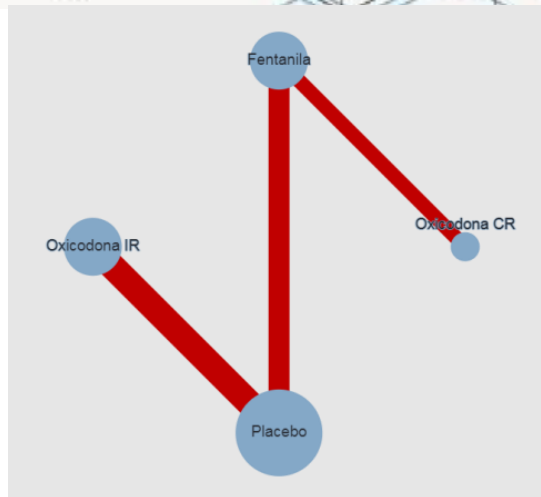
| Comparison                | No. Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|---------------------------|-------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Fentanil :Morfina         | 1           | 0.27  | 0.27   | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Oxicodona CR    | 0           | 0.29  | NA     | 0.29     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Oxicodona IR    | 0           | 0.80  | NA     | 0.80     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Placebo         | 0           | -0.19 | NA     | -0.19    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Morfina:Oxicodona CR      | 1           | 0.02  | 0.06   | -0.05    | 0.11       | -1.47           | 1.69            | 0.89   |
| Morfina:Oxicodona IR      | 0           | 0.54  | NA     | 0.54     | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Morfina:Placebo           | 1           | -0.46 | -0.49  | -0.39    | -0.11      | -1.69           | 1.47            | 0.89   |
| Oxicodona CR:Oxicodona IR | 2           | 0.52  | 0.52   | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Oxicodona CR:Placebo      | 1           | -0.48 | -0.44  | -0.55    | 0.11       | -1.47           | 1.69            | 0.89   |
| Oxicodona IR:Placebo      | 0           | -0.99 | NA     | -0.99    | NA         | NA              | NA              | NA     |

Legenda: No. Studies=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; Direct=avaliação direta; Indirect=avaliação indireta; Difference=diferença; Diff\_95CI\_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff\_95CI\_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

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

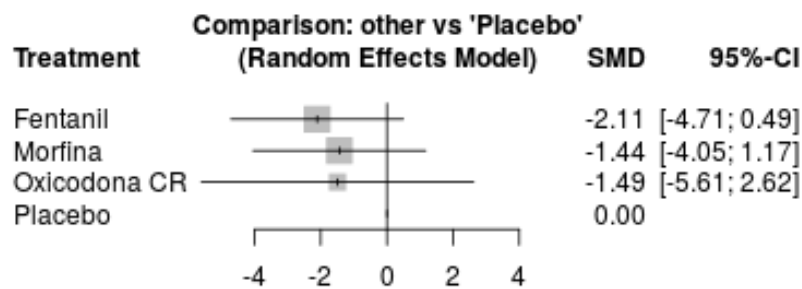
Foi realizada análise de subgrupo segundo a condição de saúde e gerada nova rede, para dor lombar (Figura 44). Não foi construída uma rede para o subgrupo OA, pois nenhum estudo utilizou EVA para avaliar dor. Para o desfecho de intensidade da dor mensurada **somente pela EVA**, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo (Figura 45). A Figura 46 ilustra os resultados das meta-análises em rede da comparação entre os diferentes medicamentos para dor crônica musculoesquelética em relação ao placebo. Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa na intensidade da dor (**Quadro 21**). A análise da inconsistência das comparações entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas não apresentou resultados estatisticamente significativos e está representada no **Quadro 22**.

**Figura 43. Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA).**



Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Figura 44. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA).**



Legenda: CR=liberação controlada; SMD=diferença de médias padronizadas; CI=intervalo de confiança.

**Quadro 23. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA).**

|                     |                     |                     |                     |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Fentanil            | .                   | 0.27 [-2.92; 3.45]  | -3.05 [-6.24; 0.14] |
| -0.61 [-4.73; 3.50] | Oxycodona CR        | -0.06 [-3.24; 3.13] | .                   |
| -0.67 [-3.27; 1.93] | -0.06 [-3.24; 3.13] | Morfina             | -0.49 [-3.69; 2.70] |
| -2.11 [-4.71; 0.49] | -1.49 [-5.61; 2.62] | -1.44 [-4.05; 1.17] | Placebo             |

Legenda: CR=liberação controlada.

**Quadro 24. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA).**

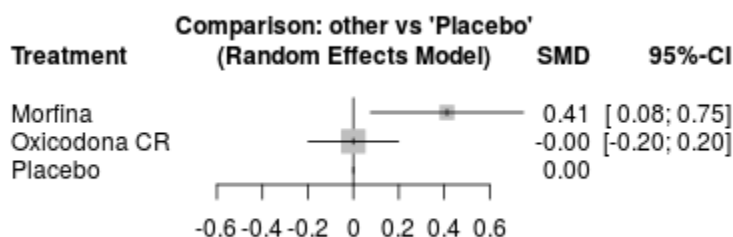
| Comparison             | No. Studies | NMA   | Direct | Indirect | Difference | Diff_95CI_lower | Diff_95CI_upper | pValue |
|------------------------|-------------|-------|--------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------|
| Fentanil :Morfina      | 1           | -0.67 | 0.27   | -2.55    | 2.82       | -2.71           | 8.35            | 0.32   |
| Fentanil :Oxicodona CR | 0           | -0.61 | NA     | -0.61    | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Fentanil :Placebo      | 1           | -2.11 | -3.05  | -0.23    | -2.82      | -8.35           | 2.71            | 0.32   |
| Morfina:Oxicodona CR   | 1           | 0.06  | 0.06   | NA       | NA         | NA              | NA              | NA     |
| Morfina:Placebo        | 1           | -1.44 | -0.49  | -3.31    | 2.82       | -2.71           | 8.35            | 0.32   |
| Oxicodona CR:Placebo   | 0           | -1.49 | NA     | -1.49    | NA         | NA              | NA              | NA     |

Legenda: No. Studies=número de estudos; NMA: meta-análise de rede; Direct=avaliação direta; Indirect=avaliação indireta; Difference=diferença; Diff\_95CI\_lower= diferença entre os limites inferiores do intervalo de confiança; Diff\_95CI\_upper=diferença entre os limites superiores do intervalo de confiança; pValue=p-valor.

### 8.2.1.2. Incapacidade

O desfecho incapacidade foi reportado em apenas dois estudos<sup>61,401</sup> por meio da Escala Roland Morris. No total, foram apresentadas três intervenções: morfina, oxicodona e placebo. Não foi construída uma rede para o desfecho incapacidade, pois apenas dois estudos reportavam este desfecho e seria possível estabelecer comparação somente contra placebo. A Figura 46 mostra que não houve diferença entre oxicodona CR e placebo para o desfecho incapacidade (DMP= -0,00, IC 95%: -0,20 a 0,20), e que pacientes que utilizaram morfina apresentaram mais incapacidade que o placebo (DMP=0,41, IC 95%: 0,08 a 0,75).

Figura 45. Gráfico de floresta para desfecho Incapacidade



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): NA

Número de estudos: 2

Número de tratamentos: 3

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança;

### 8.2.2. Desfechos de segurança

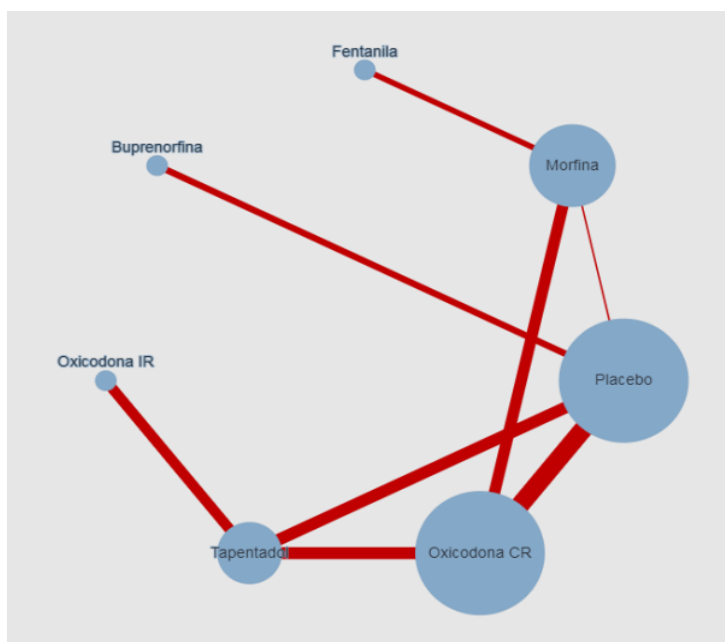
Os desfechos de segurança reportados foram: constipação, náusea e tontura.



### 8.2.2. 1. Constipação

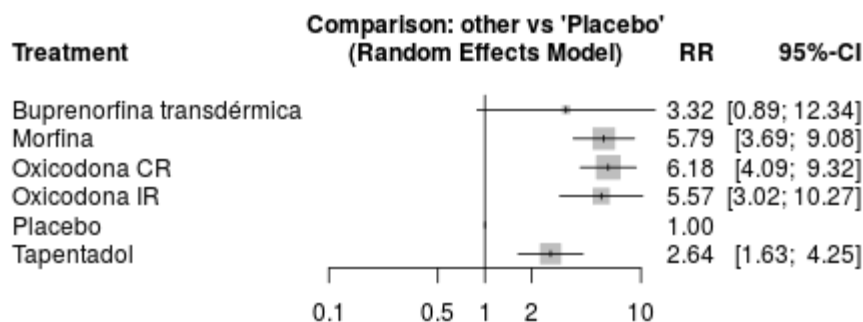
Para este desfecho foram incluídos nove estudos<sup>58-66</sup>, totalizando seis intervenções diferentes: oxicodona CR, oxicodona IR, fentanila, buprenorfina transdérmica, tapentadol e placebo. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 47**. A **Figura 48** representa o gráfico de floresta da comparação de todos os medicamentos ao placebo na meta-análise em rede. Observou-se que todos os opioides (à exceção da buprenorfina) resultaram em maior risco de apresentar constipação comparado ao placebo (maior proporção de eventos adversos no braço ativo). Os resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para constipação estão apresentados no **Quadro 23**. Entre os tratamentos ativos, a oxicodona tem maior risco de produzir constipação do que o tapentadol (RR=2,34, IC 95%: 1,68 a 3,27); a morfina, maior risco do que o tapentadol (RR=2,20, IC 95%: 1,49 a 3,23); e a oxicodona, maior risco do que a buprenorfina (RR=1,68, IC 95%: 0,39 a 7,15). A análise da inconsistência das comparações entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas não apresentou resultados significativos (**Quadro 24**).

**Figura 46 : Rede de evidências para constipação.**



Legenda: CR=liberação controlada; IR=liberação imediata.

**Figura 47: Gráfico de floresta para desfecho constipação.**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0,11

Número de estudos: 9

Número de tratamentos: 6

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; CR = liberação controlada; PR = liberação prolongada, RR.= Risco relativo.

**Quadro 25:** Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para constipação.

|                   |                   |                    |                           |                   |                    |
|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| Oxycodona CR      | 1.07 [0.88; 1.29] | .                  | .                         | 2.34 [1.67; 3.28] | 6.09 [4.01; 9.27]  |
| 1.07 [0.88; 1.29] | Morfina           | .                  | .                         | .                 | 4.93 [0.58; 41.56] |
| 1.11 [0.67; 1.84] | 1.04 [0.60; 1.79] | Oxycodona IR       | .                         | 2.11 [1.44; 3.10] | .                  |
| 1.86 [0.47; 7.38] | 1.75 [0.44; 7.00] | 1.68 [0.39; 7.15]  | Buprenorfina transdérmica | .                 | 3.32 [0.89; 12.34] |
| 2.34 [1.68; 3.27] | 2.20 [1.49; 3.23] | 2.11 [1.44; 3.10]  | 1.26 [0.31; 5.09]         | Tapentadol        | 2.76 [1.63; 4.67]  |
| 6.18 [4.09; 9.32] | 5.79 [3.69; 9.08] | 5.57 [3.02; 10.27] | 3.32 [0.89; 12.34]        | 2.64 [1.63; 4.25] | Placebo            |

Legenda: liberação controlada; IR=liberação imediata.

**Quadro 26:** Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho constipação.

| Comparação                             | Número de estudos | NMA   | Direta | Indireta | Diferença | Diferença do limite inferior do IC 95% | Diferença do limite superior do IC 95% | Valor de p |
|--|-------------------|-------|--------|----------|-----------|--|--|------------|
| Buprenorfina transdérmica:Morfina      | 0                 | -0,56 | ND     | -0,56    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica:Oxycodona CR | 0                 | -0,62 | ND     | -0,62    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica:Oxycodona IR | 0                 | -0,56 | ND     | -0,56    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica:Placebo      | 1                 | 1,20  | 1.20   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica:Tapentadol   | 0                 | 0,23  | ND     | 0,23     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina:Oxycodona CR                   | 2                 | -0,06 | -0,06  | -0,23    | 0,17      | -2,01                                  | 2,35                                   | 0,88       |
| Morfina:Oxycodona IR                   | 0                 | 0,04  | ND     | 0,04     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina:Placebo                        | 1                 | 1,76  | 1,60   | 1,76     | -0,17     | -2,35                                  | 2,01                                   | 0,88       |
| Morfina:Tapentadol                     | 0                 | 0,79  | ND     | 0,79     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |

**Quadro 26:** Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho constipação.

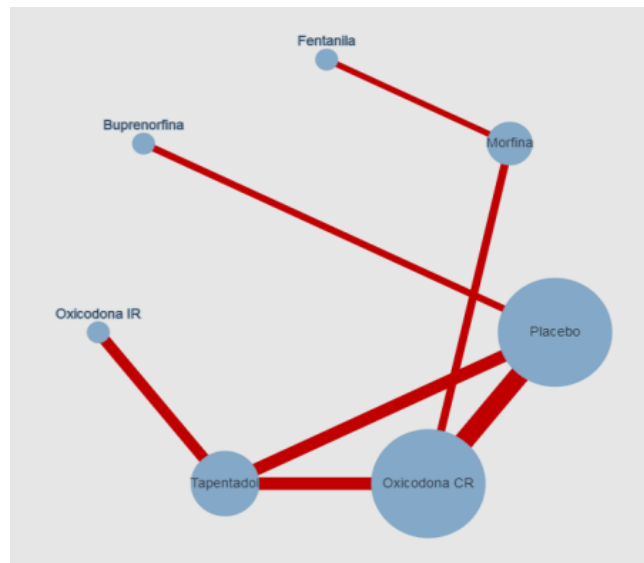
| Comparação                 | Número de estudos | NMA  | Direta | Indireta | Diferença | Diferença do limite inferior do IC 95% | Diferença do limite superior do IC 95% | Valor de p |
|----------------------------|-------------------|------|--------|----------|-----------|--|--|------------|
| Oxicodona CR: Oxicodona IR | 0                 | 0,10 | ND     | 0,10     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxicodona CR: Placebo      | 4                 | 1,82 | 1,81   | 2,14     | -0,33     | -2,44                                  | 1,77                                   | 0,76       |
| Oxicodona CR: Tapentadol   | 2                 | 0,85 | 0,85   | 0,87     | -0,02     | -2,64                                  | 2,60                                   | 0,99       |
| Oxicodona IR: Placebo      | 0                 | 1,72 | ND     | 1,72     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxicodona IR: Tapentadol   | 1                 | 0,75 | 0,75   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Tapentadol: Placebo        | 2                 | 0,97 | 1,02   | 0,75     | 0,26      | -1,00                                  | 1,53                                   | 0,68       |

**Legenda:** IC- intervalo de confiança; ND- não disponível.

#### 8.2.2.4. Náusea

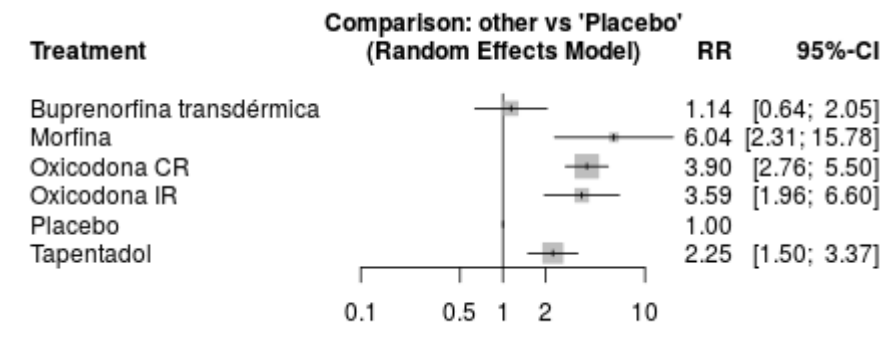
Para este desfecho foram incluídos dez estudos<sup>59,60,62,63,65-68,58-66</sup>, totalizando seis intervenções diferentes: oxicodona CR, oxicodona IR, fentanila, buprenorfina transdérmica, tapentadol e placebo. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 49**. A **Figura 50** representa o gráfico de floresta da comparação de todos os medicamentos ao placebo. Observou-se diferença significativa entre todos os opioides (a exceção da buprenorfina) e placebo, sugerindo que o uso desses opioides resulta em maior risco de náusea. Os resultados para todos os pares de tratamento para constipação estão apresentados no **Quadro 25**. A morfina tem maior risco de causar náusea em comparação com tapentadol (RR=3,26, IC 95%: 1,01 a 10,52), em comparação com a buprenorfina (RR=7,24, IC 95%: 1,76 a 29,73), e em comparação ao placebo. A oxicodona CR tem maior risco de causar náusea do que o tapentadol (RR=2,06, IC 95%: 1,24 a 3,44), do que a buprenorfina (RR=4,59, IC 95%: 1,79 a 11,74) e do que o placebo. A oxicodona IR tem maior risco de produzir náusea do que a buprenorfina (RR=4,10, IC 95%: 1,20 a 14,04) e do que o placebo. O tapentadol também tem maior risco de produzir náusea do que placebo. A análise da inconsistência das comparações entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas esta representada no **Quadro 26**. Nota-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as comparações direta e indireta produzidas.

Figura 48: Rede de evidências para náusea.



Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

Figura 49: Gráfico de floresta para desfecho náusea.



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0,18

Número de estudos: 10

Número de tratamentos: 6

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; CR = liberação controlada; PR = liberação prolongada, RR.= Risco relativo.

Quadro 27: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para náusea.

|                    |                    |                    |                   |                           |                   |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| Morfina            | 1.58 [0.55; 4.53]  | .                  | .                 | .                         | .                 |
| 1.58 [0.55; 4.53]  | Oxidodona CR       | .                  | 2.31 [1.36; 3.92] | .                         | 5.33 [3.33; 8.54] |
| 1.76 [0.44; 7.02]  | 1.12 [0.46; 2.72]  | Oxidodona IR       | 1.85 [0.89; 3.83] | .                         | .                 |
| 3.26 [1.01; 10.52] | 2.06 [1.24; 3.44]  | 1.85 [0.89; 3.83]  | Tapentadol        | .                         | 3.19 [1.73; 5.89] |
| 7.24 [1.76; 29.73] | 4.59 [1.79; 11.74] | 4.10 [1.20; 14.04] | 2.22 [0.83; 5.98] | Buprenorfina transdérmica | 1.16 [0.51; 2.62] |
| 8.40 [2.65; 26.67] | 5.33 [3.33; 8.52]  | 4.77 [1.89; 11.99] | 2.58 [1.47; 4.54] | 1.16 [0.51; 2.62]         | Placebo           |

Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Quadro 28: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho náusea.**

| Comparação                              | Número de estudos | NMA   | Direta | Indireta | Diferença | Diferença do limite inferior do IC 95% | Diferença do limite superior do IC 95% | Valor de p |
|---|-------------------|-------|--------|----------|-----------|--|--|------------|
| Buprenorfina transdérmica: Morfina      | 0                 | -1,67 | ND     | -1,67    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Oxycodona CR | 0                 | -1,23 | ND     | -1,23    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Oxycodona IR | 0                 | -1,15 | ND     | -1,15    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Placebo      | 1                 | 0,13  | 0,13   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Tapentadol   | 0                 | -0,68 | ND     | -0,68    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Oxycodona CR                   | 1                 | 0,44  | 0,44   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Oxycodona IR                   | 0                 | 0,52  | ND     | 0,52     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Placebo                        | ND                | 1,80  | ND     | 1,80     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Tapentadol                     | 0                 | 0,99  | ND     | 0,99     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxycodona CR: Oxycodona IR              | 0                 | 0,08  | ND     | 0,08     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxycodona CR: Placebo                   | 4                 | 1,36  | 1,36   | 1,42     | -0,06     | -4,35                                  | 4,24                                   | 0,98       |
| Oxycodona CR: Tapentadol                | 2                 | 0,55  | 0,60   | -0,65    | 1,25      | -0,47                                  | 2,97                                   | 0,16       |
| Oxycodona IR: Placebo                   | 0                 | 1,28  | ND     | 1,28     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxycodona IR: Tapentadol                | 1                 | 0,47  | 0,47   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Tapentadol: Placebo                     | 2                 | 0,81  | 0,98   | 0,05     | 0,93      | -0,12                                  | 1,98                                   | 0,08       |

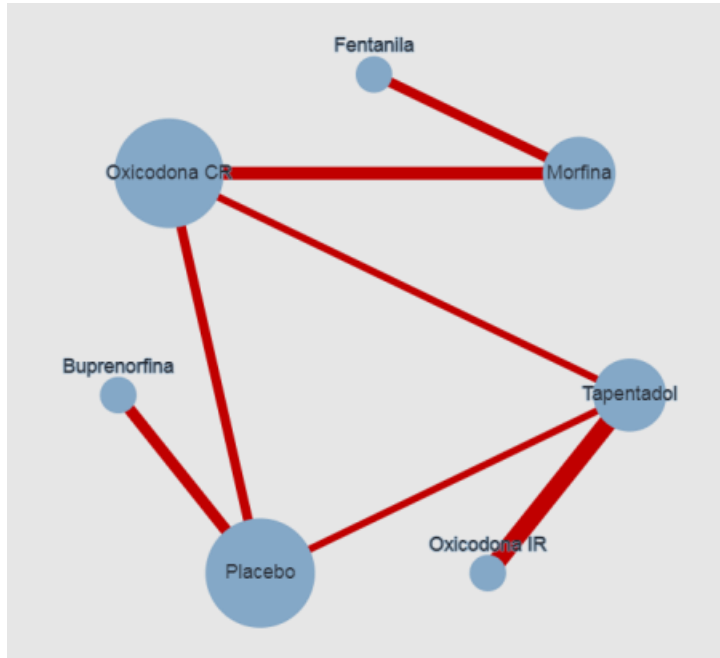
**Legenda:** IC- intervalo de confiança; ND- não disponível.

### 8.2.2.5. Tontura

Para este desfecho foram incluídos seis estudos, totalizando seis intervenções: oxycodona CR, oxycodona IR, fentanila, buprenorfina transdérmica, tapentadol e placebo. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 51**. A **Figura 52** representa o gráfico de floresta da comparação de todos os medicamentos ao placebo. Observou-se maior risco de tontura entre pacientes que utilizaram opioides (à exceção da buprenorfina), com maior proporção de eventos adversos no braço ativo. Em comparação com outros tratamentos ativos, a morfina tem maior risco de produzir tontura do que a fentanila (RR=1,46, IC 95%: 1,16 a 1,84) e do que a buprenorfina (RR=17,75, IC 95%: 3,91 a 80,59). O tapentadol tem maior risco de causar tontura do que a buprenorfina (RR=17,12, IC 95%: 4,09 a 71,59). A oxycodona IR produz mais tontura do que a buprenorfina (RR=16,12, IC 95%: 3,68 a 70,63). A oxycodona CR produz mais tontura do que a buprenorfina (RR=15,27, IC 95%: 3,69 a 63,17). Já a fentanila também produz mais tontura do que a buprenorfina (RR=12,17, IC 95%: 2,63 a 56,22). Os resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para constipação estão apresentados no **Quadro 27**. Não houve inconsistência significativa entre as comparações diretas e

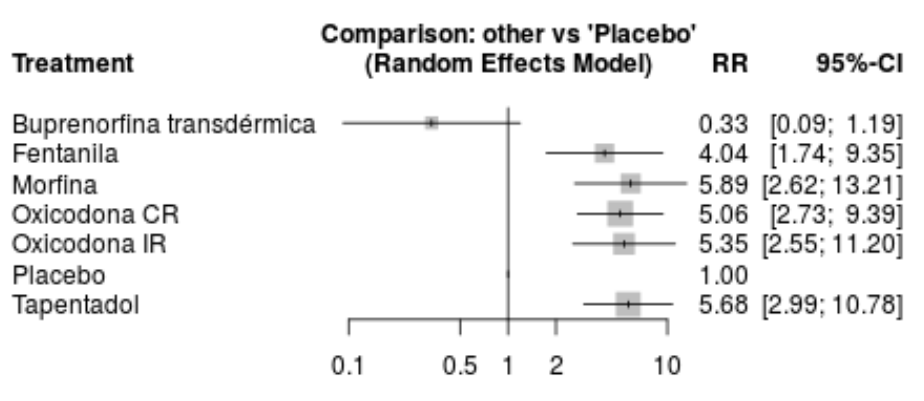
indiretas, análise representada no **Quadro 28**.

**Figura 50: Rede de evidências para tontura.**



Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Figura 51: Gráfico de floresta para desfecho tontura**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0

Número de estudos: 6

Número de tratamentos: 7

Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; CR = liberação controlada; PR = liberação prolongada, RR.= Risco relativo.

**Quadro 29: Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de tratamento para tontura**

|                     |                     |                     |                     |                     |                    |                           |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|
| Morfina             |                     |                     | 1.16 [0.69; 1.96]   | 1.46 [1.16; 1.84]   |                    |                           |
| 1.04 [0.55; 1.96]   | Tapentadol          | 1.06 [0.73; 1.53]   | 1.13 [0.78; 1.63]   |                     | 5.53 [2.69; 11.39] |                           |
| 1.10 [0.53; 2.30]   | 1.06 [0.73; 1.53]   | Oxicodona IR        |                     |                     |                    |                           |
| 1.16 [0.69; 1.96]   | 1.12 [0.78; 1.62]   | 1.06 [0.63; 1.78]   | Oxicodona CR        |                     | 5.06 [2.73; 9.39]  |                           |
| 1.46 [1.16; 1.84]   | 1.41 [0.71; 2.77]   | 1.33 [0.61; 2.87]   | 1.25 [0.71; 2.22]   | Fentanila           |                    |                           |
| 5.89 [2.62; 13.21]  | 5.68 [2.99; 10.78]  | 5.35 [2.55; 11.20]  | 5.06 [2.73; 9.39]   | 4.04 [1.74; 9.35]   | Placebo            | 3.02 [0.84; 10.84]        |
| 17.75 [3.91; 80.59] | 17.12 [4.09; 71.59] | 16.12 [3.68; 70.63] | 15.27 [3.69; 63.17] | 12.17 [2.63; 56.22] | 3.02 [0.84; 10.84] | Buprenorfina transdérmica |

Legenda: IR=liberação imediata; CR=liberação controlada.

**Quadro 30: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho tontura.**

| Comparação                              | Número de estudos | NMA   | Direta | Indireta | Diferença | Diferença do limite inferior do IC 95% | Diferença do limite superior do IC 95% | Valor de p |
|---|-------------------|-------|--------|----------|-----------|--|--|------------|
| Buprenorfina transdérmica: Fentanila    | 0                 | -2,50 | ND     | -2,50    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Morfina      | 0                 | -2,88 | ND     | -2,88    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Oxicodona CR | 0                 | -2,73 | ND     | -2,73    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Oxicodona IR | 0                 | -2,78 | ND     | -2,78    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Placebo      | 1                 | -1,10 | -1,10  | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Buprenorfina transdérmica: Tapentadol   | 0                 | -2,84 | ND     | -2,84    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Fentanila: Morfina                      | 1                 | -0,38 | -0,38  | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Fentanila: Oxicodona CR                 | 1                 | -0,23 | ND     | -0,23    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Fentanila: Oxicodona IR                 | 0                 | -0,28 | ND     | -0,28    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Fentanila: Placebo                      | 0                 | 1,40  | ND     | 1,40     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Fentanila: Tapentadol                   | 0                 | -0,34 | ND     | -0,34    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Oxicodona CR                   | 1                 | 1,15  | 1,15   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Oxicodona IR                   | 0                 | 0,10  | ND     | 0,10     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: Placebo                        | 0                 | 1,77  | ND     | 1,77     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Morfina: tapentadol                     | 0                 | 0,04  | ND     | 0,04     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxicodona CR: Oxicodona IR              | 0                 | -0,05 | ND     | -0,05    | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |

**Quadro 30: Avaliação de inconsistência da rede para o desfecho tontura.**

| Comparação               | Número de estudos | NMA   | Direta | Indireta | Diferença | Diferença do limite inferior do IC 95% | Diferença do limite superior do IC 95% | Valor de p |
|--------------------------|-------------------|-------|--------|----------|-----------|--|--|------------|
| Oxicodona CR: Placebo    | 2                 | 1,62  | 1,62   | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxicodona CR: Tapentadol | 1                 | -0,11 | -0,12  | 0,08     | -0,20     | -2,77                                  | 2,37                                   | 0,88       |
| Oxicodona IR: Placebo    | 0                 | 1,68  | ND     | 1,68     | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Oxicodona IR: Tapentadol | 1                 | -0,06 | -0,06  | ND       | ND        | ND                                     | ND                                     | ND         |
| Tapentadol: Placebo      | 1                 | 1,74  | 1,71   | 1,83     | -0,12     | -1,69                                  | 1,44                                   | 0,88       |

**Legenda:** IC- intervalo de confiança; ND- não disponível.

### 8.3. Dor crônica neuropática

Os quatro estudos que abordaram dor crônica neuropática incluíram pacientes com neuropatia diabética dolorosa crônica originada de diabetes 1 ou 2, sendo que, para participar do ECR a glicemia precisaria estar controlada. O estudo de Gimbel, 2003<sup>47</sup> avaliou a comparação oxycodona de liberação controlada versus placebo; os estudos de Schwartz, 2010<sup>48</sup> e Vinik, 2014<sup>49</sup> abordaram tapentadol de liberação prolongada versus placebo; e Simpson, 2016<sup>50</sup> comparou buprenorfina transdérmica versus placebo.

#### 8.3.1. Desfechos de eficácia

##### 8.3.1.1. Dor

O desfecho dor foi reportado de acordo com a END com 11 pontos de 0 (sem dor) até 10 (pior dor imaginável) em todos os estudos de dor neuropática<sup>47-50</sup>. No entanto, só foi possível combinar dados de três estudos<sup>47,49,50</sup>. O estudo de Schwartz, 2010<sup>48</sup> reportou que a mudança média da intensidade de dor em mínimos quadrados desde o início do estudo até a semana 12 foi de 1,4 no grupo placebo (piora da dor) e de 0,0 no grupo tapentadol no grupo tapentadol (sem mudança). Em seguida, os autores proveram a DM entre os grupos tapentadol e placebo (-1,3 [IC 95%: -1,70 a -0,92]), não sendo possível isolar os efeitos de grupo para meta-analisar. A buprenorfina foi superior ao placebo (DM = -1,03 [IC 95%: -1,62 a -0,44]), assim como o tapentadol foi superior ao placebo (DM = -1,02 [IC 95%: -1,51 a -0,53]) e a oxycodona é melhor do que o placebo (DM = -1,00 [IC 95%: -1,07 a -0,93]) (Figura 54). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos (Figura 55). Observa-se que, como o "loop" da rede não foi fechado, não foi possível realizar a análise de inconsistência entre as comparações direta e indireta.

**Figura 52: Gráfico de resultado dos estudos para dor neuropática.**



Gimbel 2003



-1.00 [-1.07, -0.93]

Vinik 2014



-1.02 [-1.51, -0.53]

Simpson 2016



-1.03 [-1.62, -0.44]

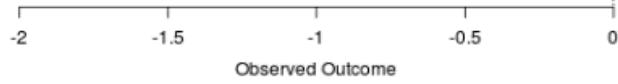


Figura 53: Rede de evidências para o desfecho dor neuropática.

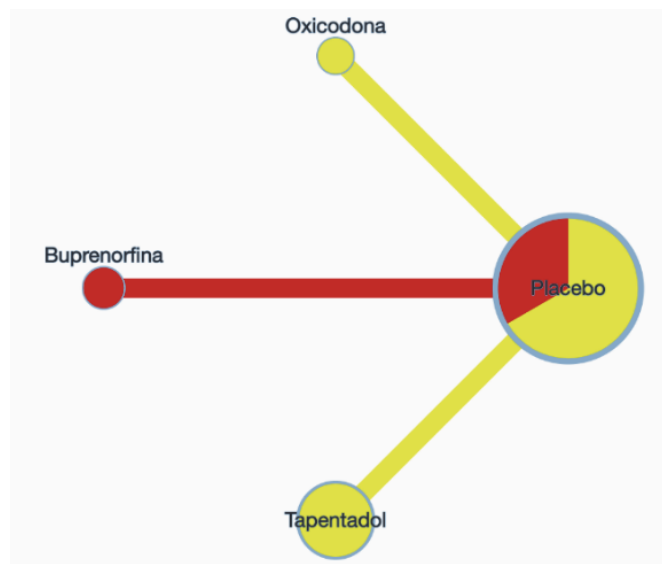
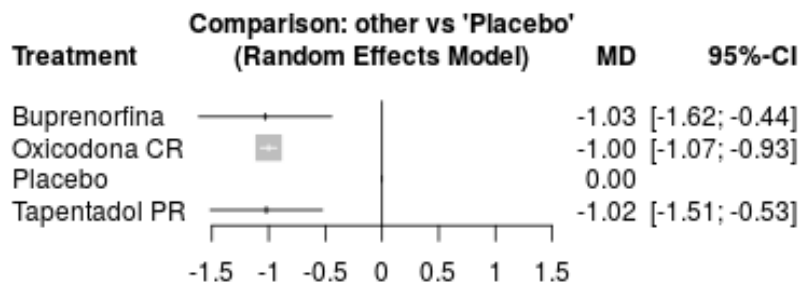


Figura 54: Gráfico de floresta para desfecho dor neuropática.



Legenda: MD= mean difference; CI=confidence interval; CR=controlled release; PR=prolonged release.

Figura 55: *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho dor neuropática.

|                      |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 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              |

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

### 8.3.1.2. Respondedores com 30% de redução dos sintomas

Há diferença estatisticamente significativa entre placebo e tapentadol, sendo que o tapentadol tem maior probabilidade de redução de 30% dos sintomas, com RR=1,24 (IC95%: 1,07 a 1,45). Não houve diferença entre buprenorfina e placebo. As análises são apresentadas abaixo (Figura 60). Observa-se que, como o "loop" da rede não foi fechado, não foi possível realizar a análise de inconsistência entre as comparações direta e indireta.

Figura 56: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.

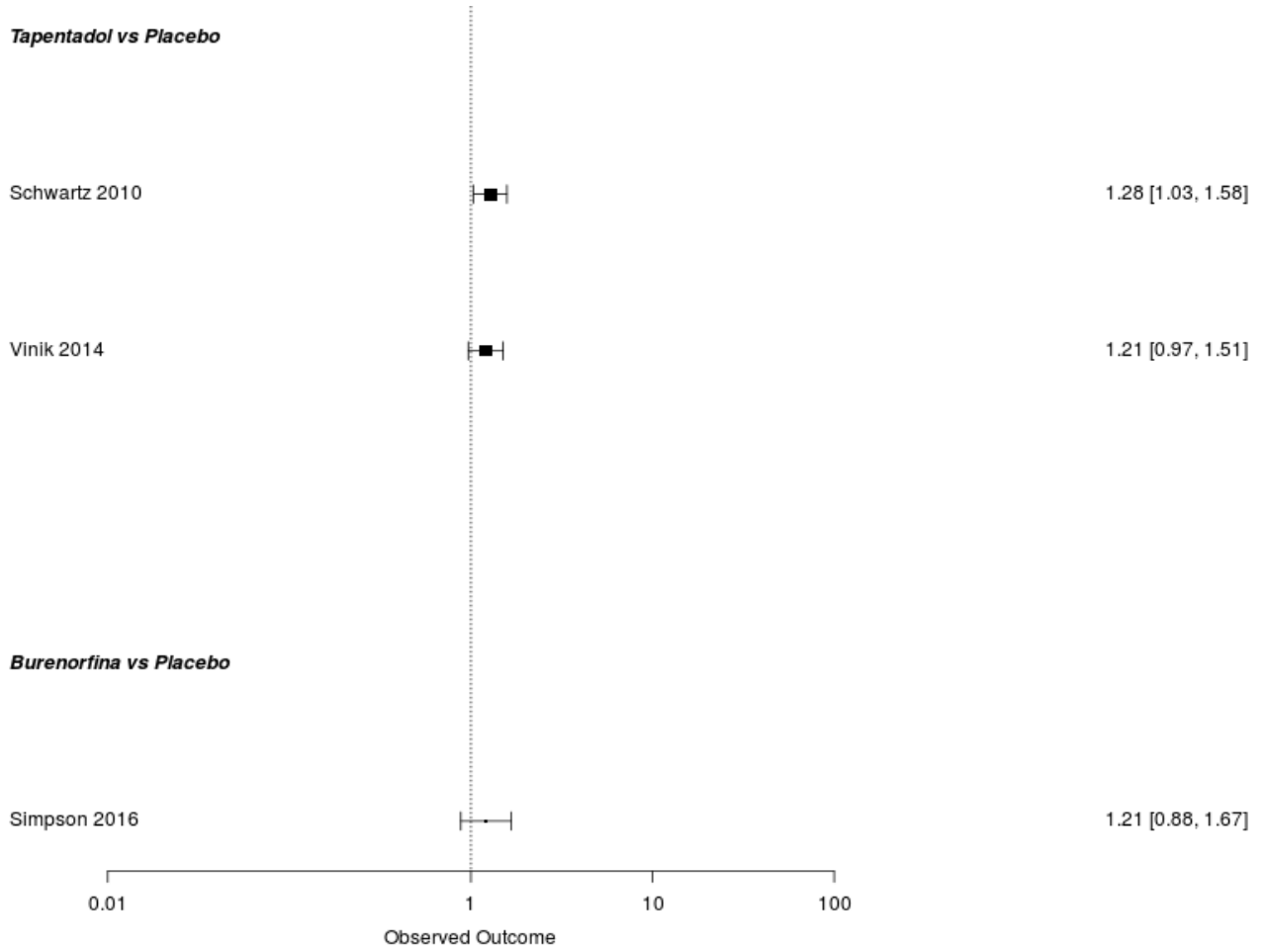


Figura 57: Rede de evidências para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.

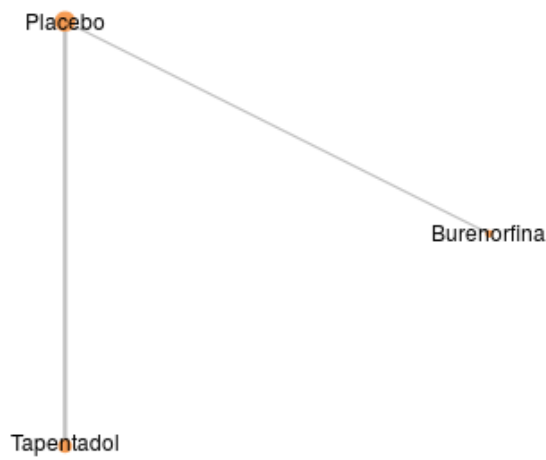
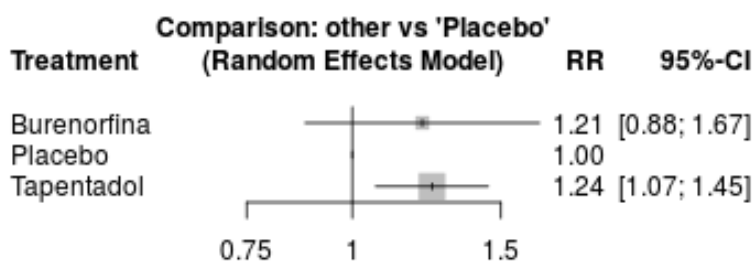


Figura 58: Gráfico de floresta para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.



Legenda: CI=confidence interval; ER=extended release; RR=razão de riscos.

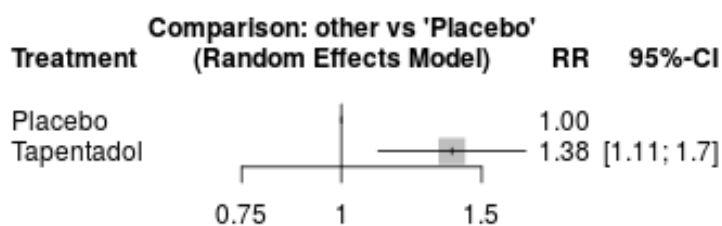
Figura 59: *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho respondedores com 30% de redução dos sintomas.

|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tapentadol        | .                 | 1.24 [1.07; 1.45] |
| 1.03 [0.72; 1.46] | Burenorfina       | 1.21 [0.88; 1.67] |
| 1.24 [1.07; 1.45] | 1.21 [0.88; 1.67] | Placebo           |

### 8.3.1.3. Respondedores com 50% de redução dos sintomas

O desfecho 'pacientes respondedores com 50% de redução dos sintomas' comparou somente tapentadol e placebo (**Figura 60**)<sup>48,49</sup>, sendo que os outros estudos não reportaram esse desfecho<sup>47,50</sup>. O tapentadol tem maior probabilidade de redução de 50% dos sintomas, RR=1,38 (IC 95%: 1,11 a 1,7).

Figura 60: Gráfico de floresta para o desfecho respondedores com 50% de redução dos sintomas.



Legenda: RR=razão de riscos; CI=intervalo de confiança.

### 8.3.1.4. Abandono de tratamento

Quanto ao desfecho abandono de tratamento por qualquer causa, a **Figura 61**, relativa aos estudos individuais, mostra direcionalidade de efeito oposta entre oxycodona e buprenorfina em relação a placebo, enquanto tapentadol aparenta não ter diferença em relação a placebo. A rede da **Figura 62**, mostra comparações diretas entre oxycodona/placebo; tapentadol/ placebo e buprenorfina/placebo. Pela **Figura 63** é possível concluir que a oxycodona reduz o risco de abandono de tratamento e a buprenorfina provoca maior abandono, ambos em comparação com placebo. Esse resultado é explorado pela *league table* na **Figura 64**. Pacientes que utilizam a oxycodona apresentam um menor risco de abandonar o tratamento por qualquer causa em relação ao tapentadol (RR=0,09 [IC 95%: 0,01 a 0,72]), em relação ao placebo (RR=0,09 [IC 95%: 0,01 a 0,65]) e em relação à buprenorfina (RR=0,06 [IC 95%: 0,01 a 0,44]). Tapentadol reduz o risco de abandono de tratamento em relação à buprenorfina (RR=0,59, IC 95%: 0,37 a 0,96). E placebo apresenta um menor risco de abandono de tratamento em relação a buprenorfina, RR=0,65, IC 95%: 0,42 a 0,99. Observa-se que, como não houve "loop" fechado, não foi possível produzir análise de inconsistência.

**Figura 61: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho abandono de tratamento.**

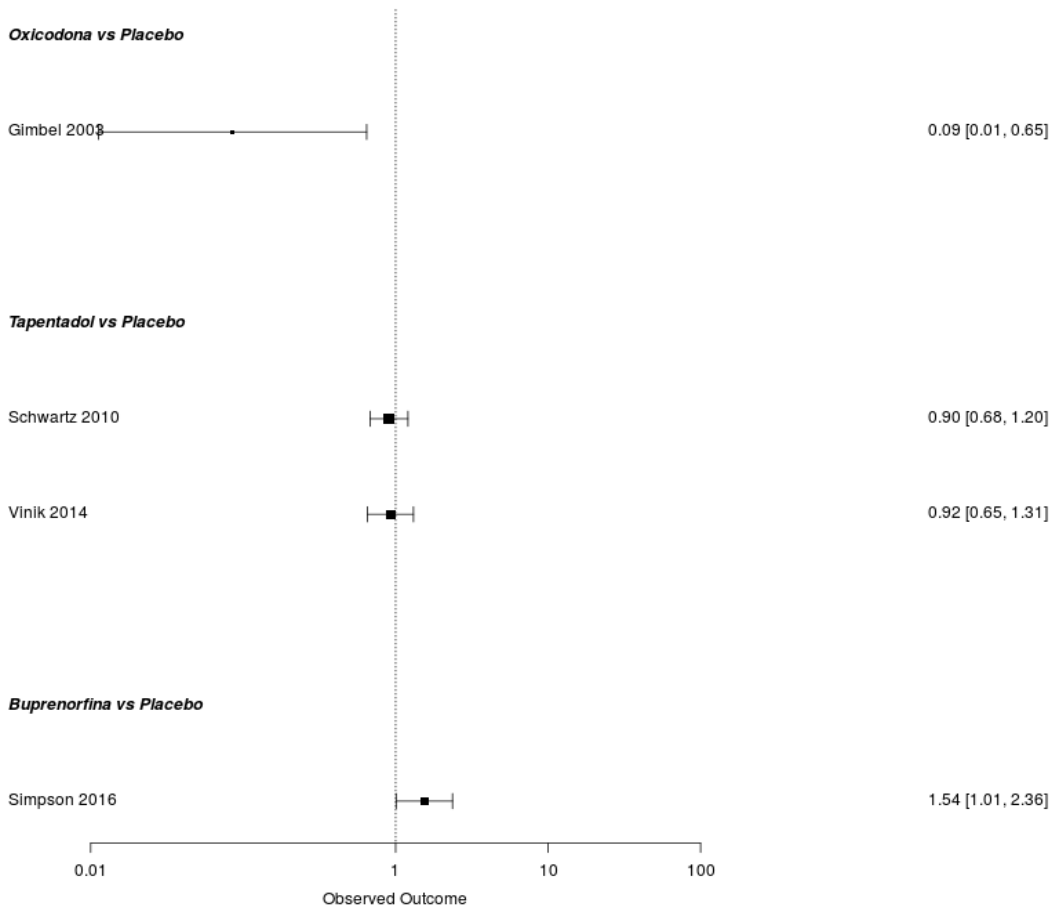


Figura 62: Rede de evidências para o desfecho abandono de tratamento.

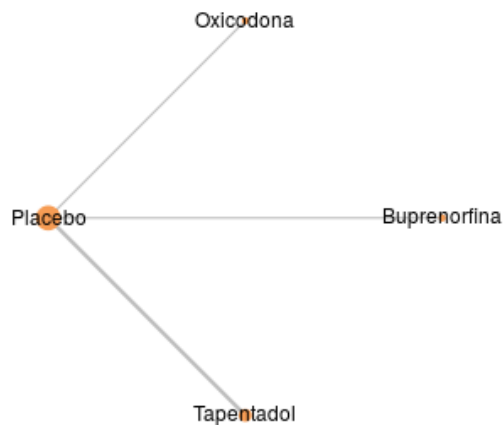
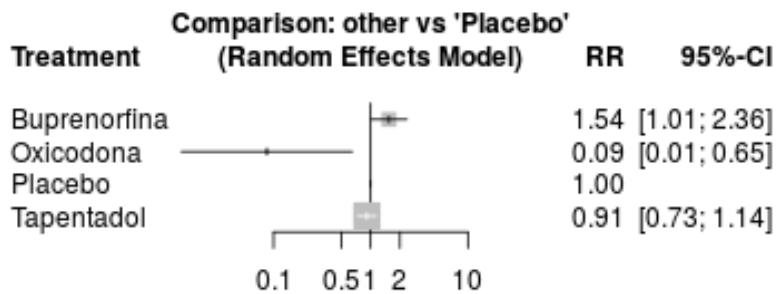


Figura 63: Gráfico de floresta para o desfecho abandono de tratamento.



Legenda: CI=confidence interval; ER=extended release.

Figura 64: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho abandono de tratamento.

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Oxicodona CR      | .                 | 0.09 [0.01; 0.65] | .                 |
| 0.09 [0.01; 0.72] | Tapentadol PR     | 0.91 [0.73; 1.14] | .                 |
| 0.09 [0.01; 0.65] | 0.91 [0.73; 1.14] | Placebo           | 0.65 [0.42; 0.99] |
| 0.06 [0.01; 0.44] | 0.59 [0.37; 0.96] | 0.65 [0.42; 0.99] | Buprenorfina      |

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

### 8.3.2. Desfechos de segurança

#### 8.3.2.1. Incidência de EA

A **Figura 65** revela que, nos estudos individuais, todos os tratamentos considerados resultaram em maior chance de apresentar eventos adversos do que o placebo. No entanto, o estudo de Gimbel, 2003<sup>47</sup> traz imprecisão à estimativa, pela largura do intervalo de confiança. A rede na **Figura 66** mostra as comparações entre oxycodona/ placebo; tapentadol/ placebo e buprenorfina/placebo. O gráfico de floresta da **Figura 67** mostra também maior incidência de eventos adversos gerais no grupo oxycodona (OR=19,23, IC 95%: 4,37 a 84,65). Placebo foi protetor em relação a tapentadol (OR=0,42, IC 95%: 0,29 a 0,60), em relação a buprenorfina (OR=0,31, IC 95%: 0,12 a 0,82), e em relação a oxycodona (OR=0,05, IC 95%: 0,01 a 0,23). Para incidência de eventos adversos, o tapentadol foi protetor em relação a oxycodona, OR=0,12, IC 95%: 0,03 a 0,57 (**Figura 68**).

**Figura 65: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos.**

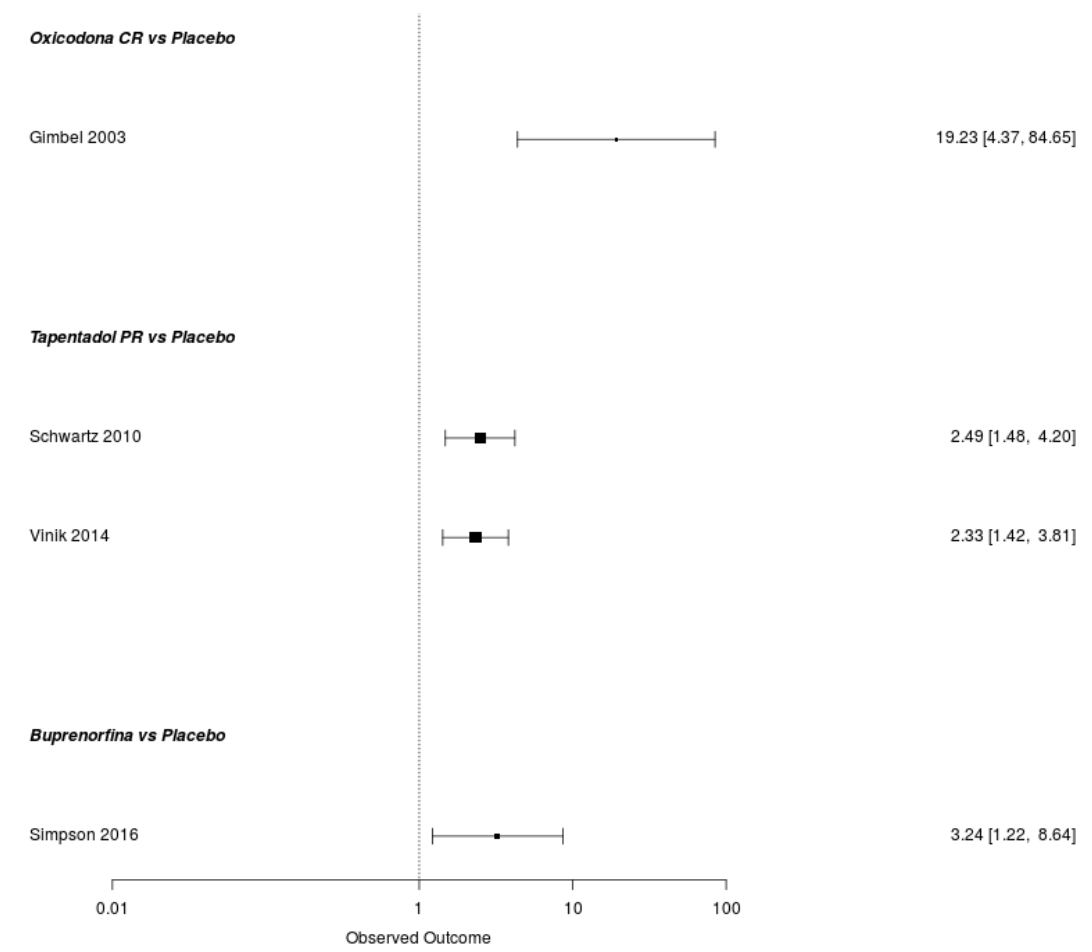


Figura 66: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos.

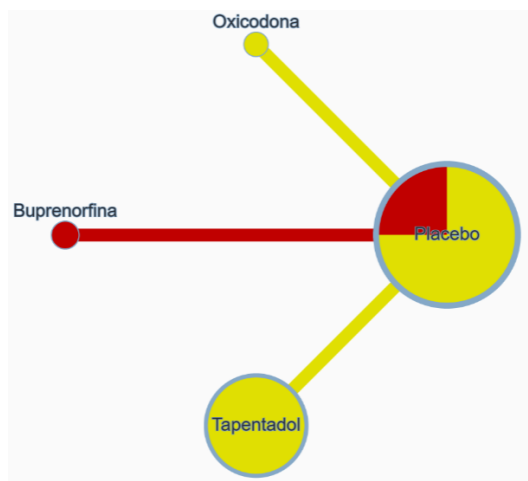
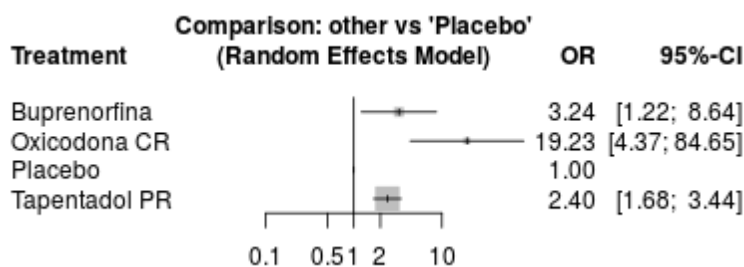


Figura 67: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos.



Legenda: CI=intervalo de confiança; CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 68: *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos.

|                   |                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 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      |

Legenda: CR= liberação controlada.

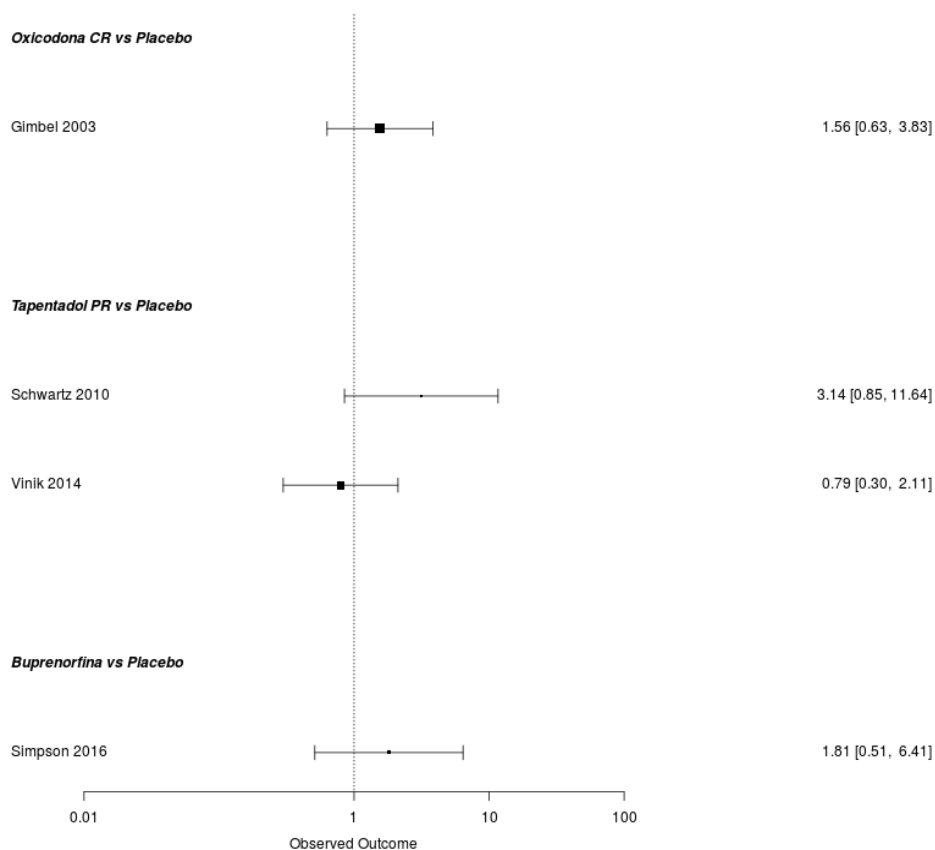
### 8.3.2.2. Eventos adversos graves

Já para incidência de eventos adversos graves, não há diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos e o placebo na **Figura 69**, por cruzarem a linha de não efeito, o que é confirmado na **Figura 70**, na qual

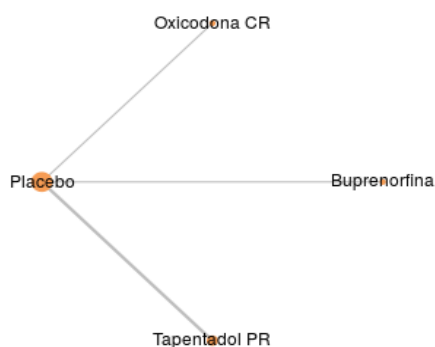


os intervalos de confiança dos três tratamentos se sobrepõem. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos ativos e o placebo, nem entre os tratamentos ativos entre si (**Figura 72 e Figura 72**). Observa-se que, como não houve "loop" fechado na rede de evidências, não foi possível realizar análise de inconsistências entre as comparações indireta e direta.

**Figura 69: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de eventos adversos graves.**

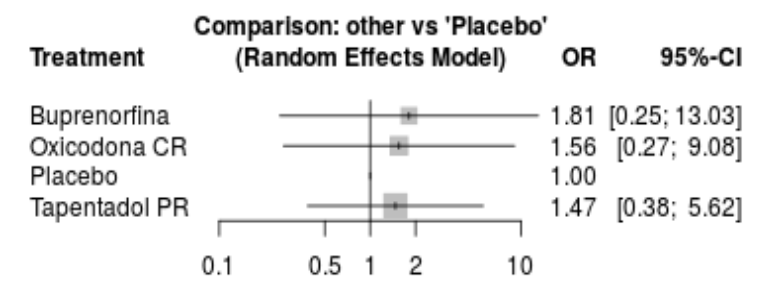


**Figura 70: Rede de evidências para o desfecho incidência de eventos adversos graves.**



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 71: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de eventos adversos graves.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada; OR=odds ratio, CI=intervalo de confiança.

Figura 72: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho incidência de eventos adversos graves.

|                   |                   |                    |                   |
|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 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      |

Legenda: PR=liberação prolongada; CR=liberação controlada.

### 8.3.2.3. Constipação

Para o desfecho de constipação, quem usa oxicodona tem maior chance de desenvolver esse evento do que placebo (OR=4,47, IC 95%: 2,06 a 9,69), assim aqueles que utilizam tapentadol (OR=7,42, IC 95%: 1,95 a 28,26). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol (**Figura 74**, **Figura 75**, **Figura 76** e **Figura 76**). Observa-se que, como não houve "loop" fechado, não foi possível realizar análise de inconsistência entre as comparações direta e indireta.

Figura 73: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de constipação.

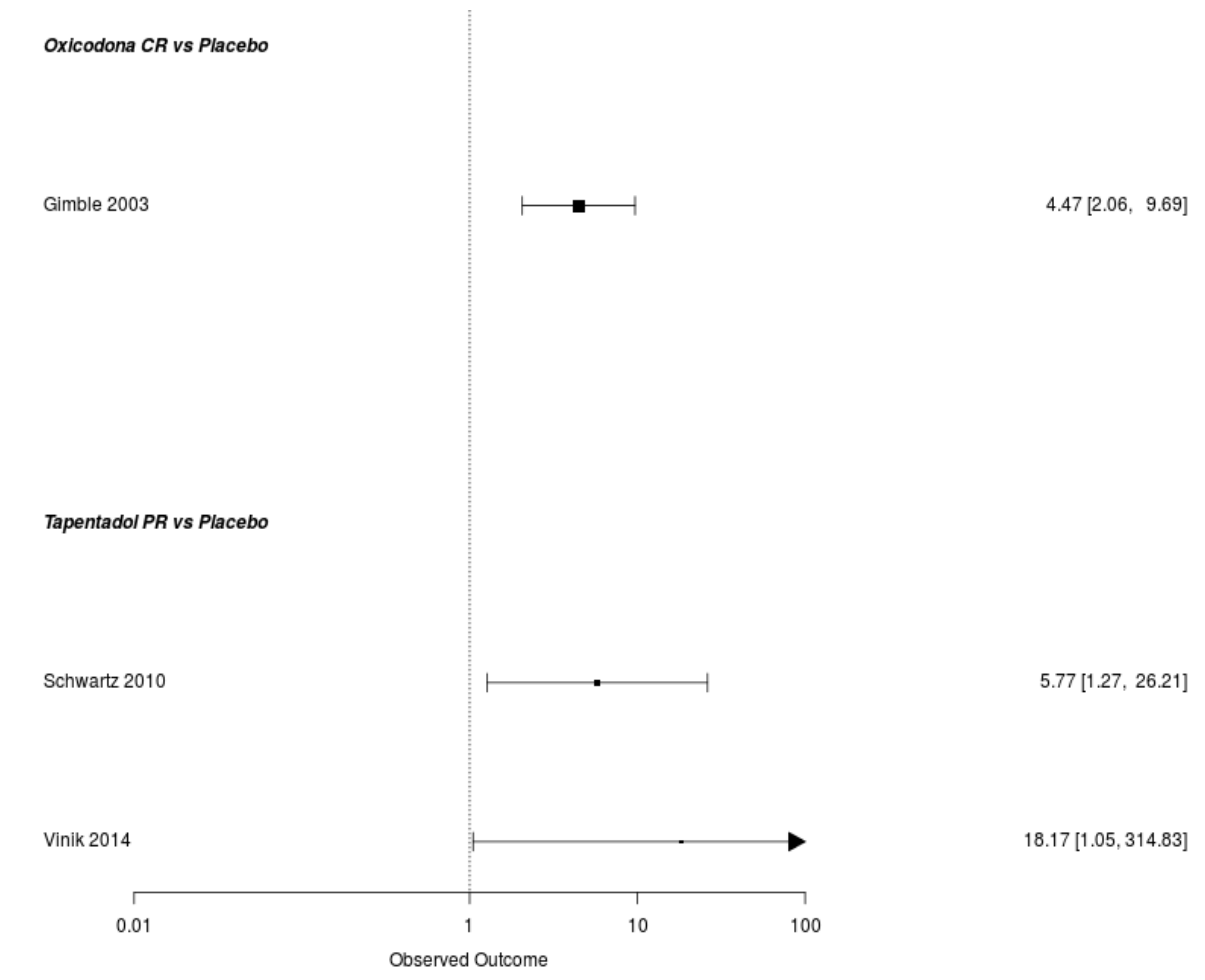
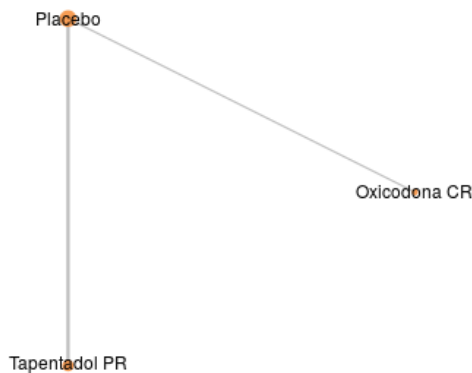
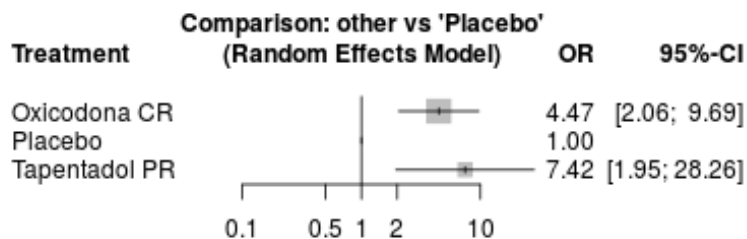


Figura 74: Rede de evidências para o desfecho incidência de constipação.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 75: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de constipação.



Legenda: CI= intervalo de confiança; CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 76: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho constipação.

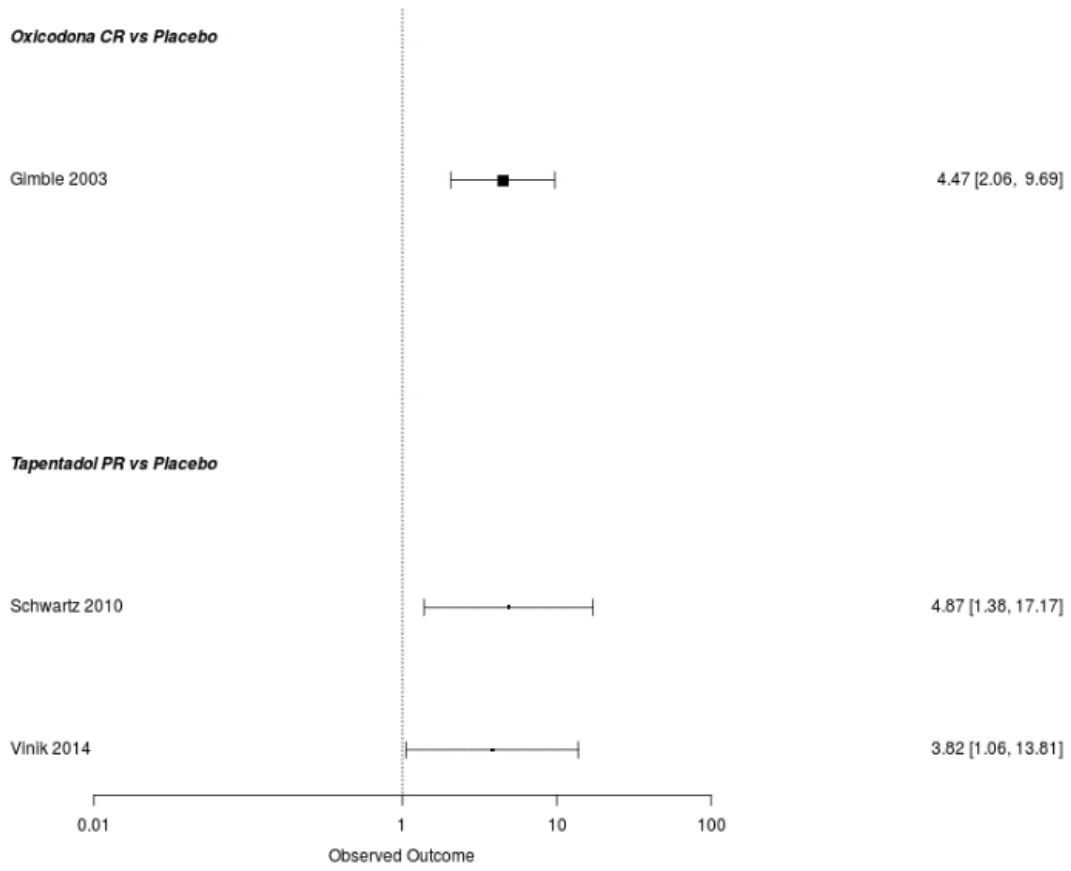
|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Placebo           | 0.22 [0.10; 0.49] | 0.13 [0.04; 0.51] |
| 0.22 [0.10; 0.49] | Oxicodona CR      | .                 |
| 0.13 [0.04; 0.51] | 0.60 [0.13; 2.82] | Tapentadol PR     |

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

#### 8.3.2.4. Tontura

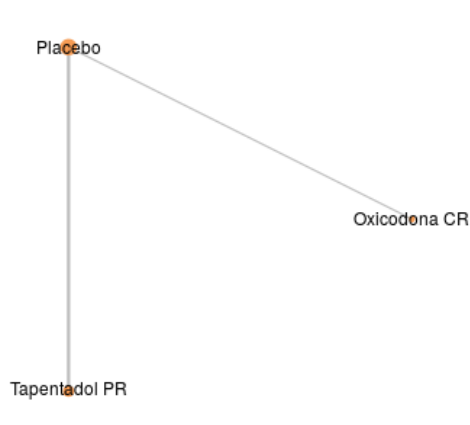
Pacientes que usaram oxicodona tiveram maior chance de ter tontura em relação a placebo (OR=4,47, IC 95%: 2,06 a 9,69), da mesma forma que quem usou tapentadol em comparação com o placebo (OR=4,32, IC 95%: 1,76 a 10,63). Não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol (**Figura 78**, **Figura 79**, **Figura 80** e **Figura 80**). Observa-se que, como não houve "loop" fechado na rede, não foi possível realizar análise de inconsistência.

Figura 77: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de tontura.



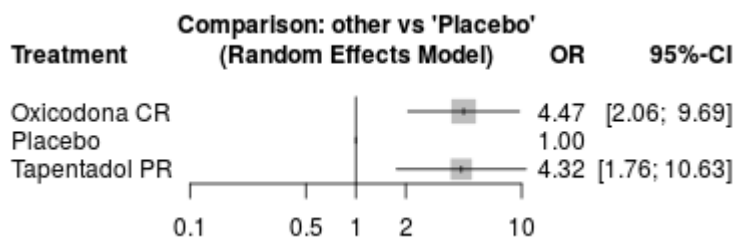
Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 78: Rede de evidências para o desfecho incidência de tontura.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 79: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de tontura.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada; OR=odds ratio; CI=intervalo de confiança.

Figura 80: *League table* da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho tontura.

|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Placebo           | 0.23 [0.09; 0.57] | 0.22 [0.10; 0.49] |
| 0.23 [0.09; 0.57] | Tapentadol PR     | .                 |
| 0.22 [0.10; 0.49] | 0.97 [0.30; 3.17] | Oxicodona CR      |

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

### 8.3.2.5. Sonolência

Pacientes que usaram oxicodona tiveram maior chance de ter sonolência em relação a placebo (OR=51,18, IC 95%: 6,78 a 386,45), da mesma forma que quem usou tapentadol em comparação com o placebo (OR=9,56, IC 95%: 1,21 a 75,56). Cabe destacar que houve grande imprecisão na análise desse desfecho e não houve diferença estatisticamente significativa entre oxicodona e tapentadol (**Figura 82, Figura 83, Figura 84 e Figura 84**). Observa-se que, como não houve "loop" na rede, não foi possível realizar análise de inconsistência entre as comparações direta e indireta.

Figura 81: Gráfico de resultado dos estudos para o desfecho incidência de sonolência.

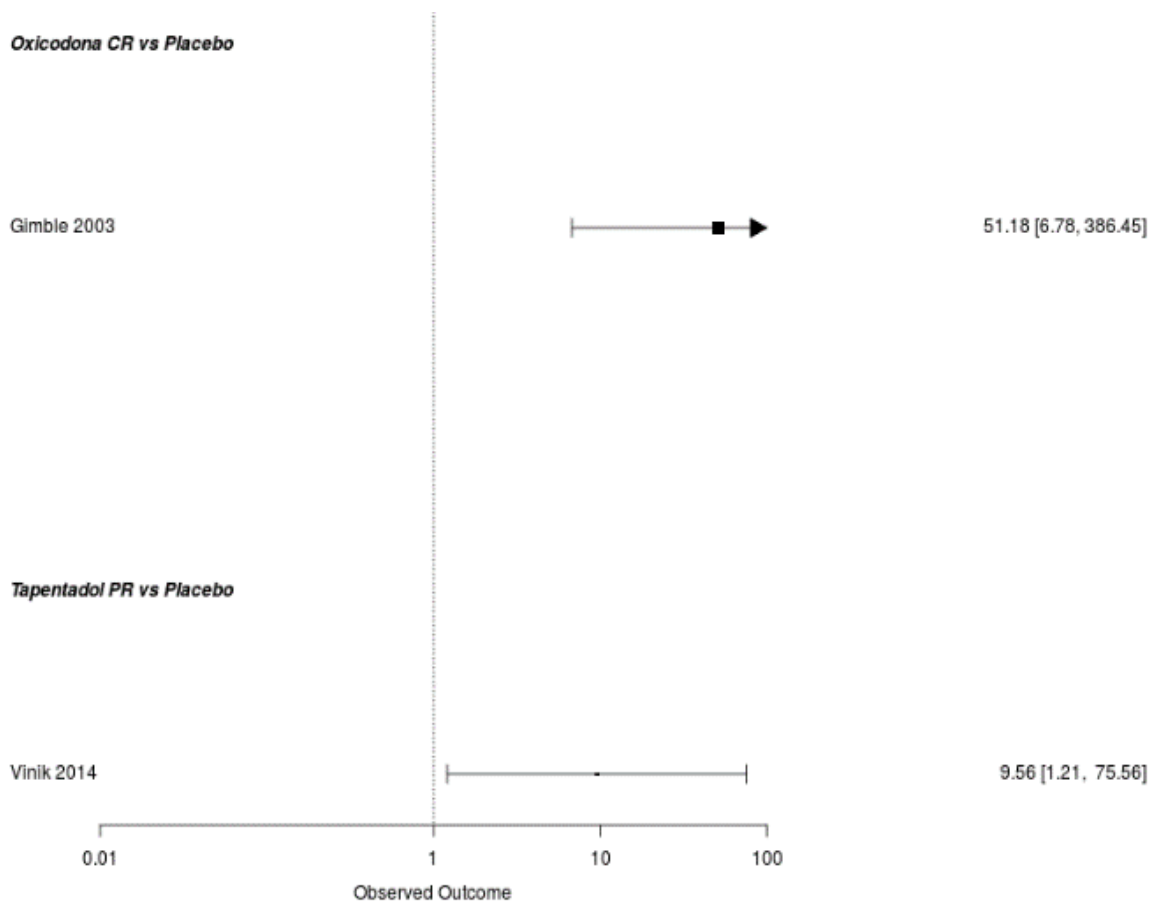
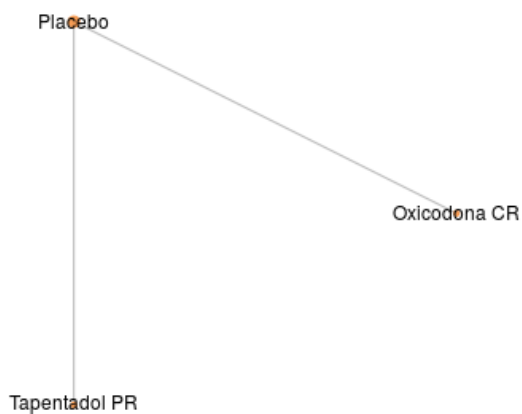
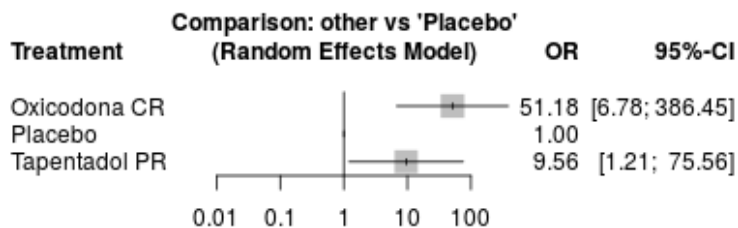


Figura 82: Rede de evidências para o desfecho incidência de sonolência.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

Figura 83: Gráfico de floresta para o desfecho incidência de sonolência.



Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada; OR=odds ratio; CI=intervalo de confiança.

Figura 84: League table da comparação entre todos os pares de tratamento para o desfecho sonolência.

|                   |                   |                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Placebo           | 0.10 [0.01; 0.83] | 0.02 [0.00; 0.15] |
| 0.10 [0.01; 0.83] | Tapentadol PR     | .                 |
| 0.02 [0.00; 0.15] | 0.19 [0.01; 3.37] | Oxycodona CR      |

Legenda: CR=liberação controlada; PR=liberação prolongada.

## 8.4. Dor crônica não específica

### 8.4.1. Dor

#### Fentanila vs morfina

Allan, 2001:

O controle da dor foi avaliado a cada visita, comparado com a última visita. Em ambos, o investigador e o paciente completaram uma avaliação global do tratamento ao final de cada período do ECR cruzado. Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57,8, variação 33,1-82,5 versus média 62,9, variação 41,2-84,6;  $p < 0,001$ ), independentemente da ordem de tratamento <sup>51</sup>.

#### Oxycodona CR vs morfina CR

Nicholson, 2006:

Esse estudo avaliou dor por meio da escala visual numérica de 0 = nenhuma dor até 10 = pior dor imaginável. 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 da dor (diferença de 2 pontos ou mais) na semana 24 (morfina: -2,0 versus oxycodona: -1,4) <sup>52</sup>.

Pontuação média da escala de dor no início: Morfina: 7,2/ Oxycodona: 7,4

Pontuações médias da escala de dor na semana 24: Morfina: 5,3/ Oxycodona: 6,0

#### Buprenorfina versus placebo

Landau, 2007:

A proporção de participantes com tratamento inefetivo durante a avaliação duplo-cega foi menor no grupo buprenorfina em comparação com o grupo placebo (51,2% versus 65,0%, respectivamente). O *odds* de tratamento inefetivo foi 1,79 vezes maior no grupo placebo do que com buprenorfina (IC 95%: 1,09 – 2,95;  $p=0,022$ ). Segundo o estudo, tratamento inefetivo era definido por: precisar de mais do que 1 g de paracetamol como medicação de escape em qualquer dia da fase duplo-cega; precisar de uma mudança na dose do medicamento em estudo; ter dificuldade em manter o adesivo fixado; ou descontinuar por causa ineficácia percebida pelo paciente.

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 buprenorfina e de 3 dias no grupo placebo ( $p=0,011$ ) <sup>53</sup>.

Sorge, 2004:

A intensidade da dor classificada usando uma escala verbal de 5 pontos, na qual 1 = nenhuma dor, até 5 = dor muito severa <sup>54</sup>. Na fase duplo-cega, pacientes que receberam buprenorfina TDS tiveram melhora mais pronunciada na intensidade geral da dor comparado com pacientes no grupo placebo (mensurada pela proporção de relatos diários relatando dor leve e moderada) <sup>54</sup>.

#### **8.4.2. Qualidade de vida**

##### Fentanila vs. Morfina CR

Allan 2001

O estudo <sup>51</sup> avaliou a qualidade de vida por meio da ferramenta SF-36, a qual mensura diversos domínios. Os valores encontrados para o domínio saúde geral, em média e IC 95%, foram: fentanila: 42,5 (IC 95%: 39,6 a 54,4)/ Morfina: 40,7 (IC 95%: 37,8 a 43,5);  $p=0,246$ , indicando que não houve diferença significativa entre os grupos.

### Oxicodona CR vs. Morfina CR

Nicholson, 2006:

Qualidade de vida foi avaliada como mudança desde a avaliação inicial até a semana 4 e 24, mensuradas pelos componentes físico (PCS) e mental do SF-36. 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 ( $p<0,05$ )<sup>52</sup>.

PCS escores na linha de base: Morfina: 26,4/ oxicodona: 31,1;  $p<0,05$ , entre os grupos.

PCS escores na semana 24: morfina: 28,9/ oxicodona: 33,2;  $p<0,05$ , entre os grupos e  $p<0,05$  em comparação com a avaliação inicial.

#### **8.4.3. Qualidade do sono**

### Oxicodona CR vs morfina CR

Nicholson, 2006

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 baseline com morfina foi significativamente melhor do que com oxicodona ( $p<0,05$ )<sup>52</sup>.

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

### Buprenorfina vs. placebo

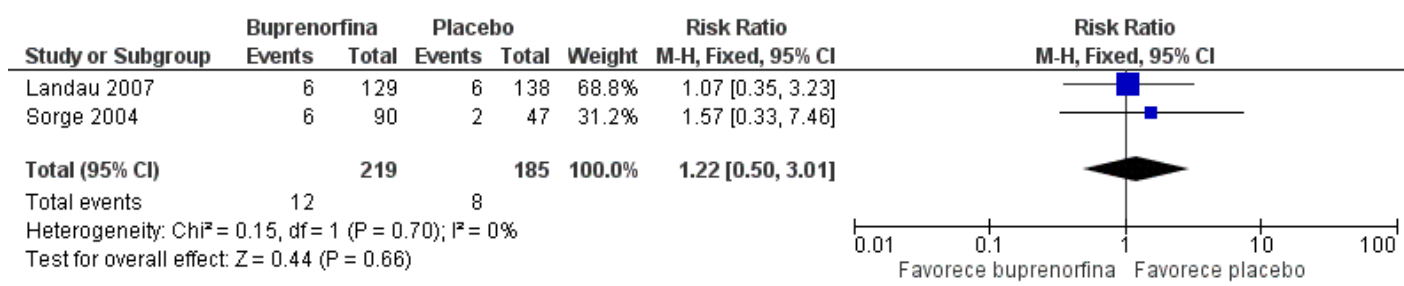
Sorge, 2004:

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 à significância estatística<sup>54</sup>.

#### 8.4.4. Abandono por qualquer causa

Em meta-análise de dois estudos comparando a buprenorfina ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho abandono de tratamento por qualquer causa, com RR=1,22 (IC 9%: 0,50 a 3,01) (Figura 85) <sup>53,54</sup>.

**Figura 85: Meta-análise de abandono de tratamento por qualquer causa para dor não específica.**



#### 8.4.5. Preferências do paciente

##### Fentanila vs morfina

Allan 2001:

Uma proporção maior de pacientes preferiu a fentanila transdérmica a 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 eventos adversos <sup>51</sup>.

##### Oxicodona CR vs morfina CR

Nicholson, 2006:

Pacientes em ambos os grupos expressaram mais satisfação com a medicação para a qual foram alocados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos escores de avaliação global ou grau de mudança entre os grupos de tratamento <sup>52</sup>.

Mudança desde a avaliação inicial até a semana 24: Morfina: +2,6/ Oxicodona: +1,7; p<0,001, para ambos os tratamentos em comparação com a avaliação inicial.

#### 8.4.6. Incidência de eventos adversos

##### Fentanila vs morfina

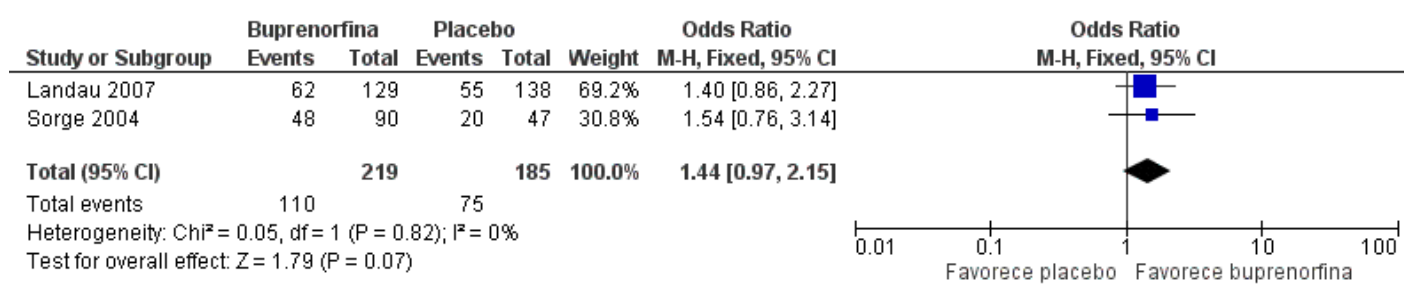
Allan 2001:

Reações adversas gerais: Fentanila: 74%; morfina: 70%.

### Buprenorfina vs placebo

Em meta-análise de dois estudos comparando a buprenorfina ao placebo, não houve diferença estatisticamente significativa para incidência geral de eventos adversos, com RR=1,44 (IC 95%: 0,97 a 2,15) (Figura 86) <sup>53,54</sup>.

**Figura 86: Meta-análise de incidência de eventos adversos para dor não específica.**



### 8.4.7. Tontura

#### Fentanila vs morfina

Allan 2001:

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 28 pessoas tiveram tontura no grupo fentanila em comparação com 9 no grupo morfina <sup>51</sup>.

#### Oxicodona CR vs morfina CR

Nicholson, 2006:

O grupo morfina teve um caso em 50 pacientes e o grupo oxicodona teve 3 em 58 <sup>52</sup>.

#### Buprenorfina vs placebo

Landau, 2007: não teve nenhum caso de tontura <sup>53</sup>.

Sorge, 2004: teve um caso em cada grupo <sup>54</sup>.

#### **8.4.8. Constipação**

##### *Fentanila vs morfina*

Allan 2001:

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 41 pessoas tiveram constipação no grupo fentanila em comparação com 52 no grupo morfina <sup>51</sup>.

##### *Oxicodona CR vs morfina CR*

Nicholson 2006:

Morfina: 13 de 50 (26%)/ Oxicodona: 6 de 58 (10,3%) <sup>52</sup>.

##### *Buprenorfina vs placebo*

Sorge, 2004:

Buprenorfina: 2 de 90 (2,2%)/ Placebo: 1 de 47 (2,1%)<sup>54</sup>.

#### **8.4.8. Sonolência**

##### *Fentanila vs morfina*

Allan 2001:

Considerando os dois períodos do ECR cruzado, 45 pessoas tiveram sonolência no grupo fentanila em comparação com 34 no grupo morfina <sup>51</sup>.

##### *Oxicodona CR vs morfina CR*

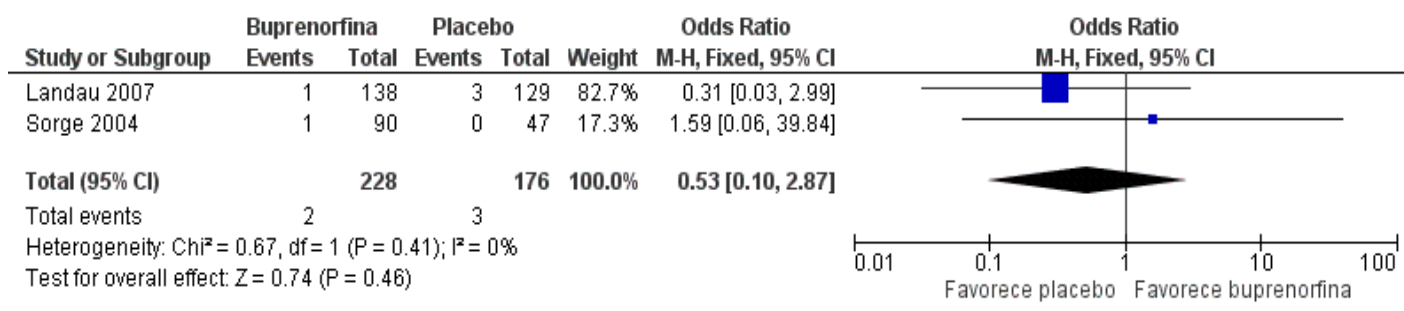
Nicholson 2006:

Morfina: 5 de 50 (10%)/ Oxicodona: 4 de 58 (6,8%) <sup>52</sup>.

##### *Buprenorfina vs placebo* <sup>53,54</sup>

De acordo com meta-análise de dois estudos, não houve diferença estatisticamente significativa entre buprenorfina e placebo para o evento adverso sonolência, com RR = 0,53 (IC 95%: 0,10 a 2,87) (Figura 87).

Figura 87: Meta-análise de sonolência para dor não específica.



#### 8.4.8. Náusea

##### Oxicodona CR vs morfina CR

Nicholson 2006:

Morfina: 7 de 50 (14%)/ Oxicodona: 8 de 58 (13,7%)<sup>52</sup>.

##### Buprenorfina vs placebo

Sorge, 2004:

Buprenorfina TDS: 8 de 90 (8,8%)/ Placebo: 4 de 47 (8,5%)<sup>54</sup>.

### 9. LIMITAÇÕES GERAIS DAS EVIDÊNCIAS

Dentre as limitações do estudo destacamos o pequeno número de estudos por comparação nas meta-análises, devido à estratificação por tipo de dor, fazendo com o resultado não apresentasse *loop* na maioria das análises indiretas. Outro fator limitante é a heterogeneidade entre os estudos, que diferem quanto ao tempo de acompanhamento, especificidades nos desenhos dos estudos, como a presença de ensaio cruzado ou não. Além de diferentes dosagens utilizadas nas comparações, que podem influenciar no resultado, no entanto não é o objetivo deste estudo fazer este tipo de avaliação.

### 10. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

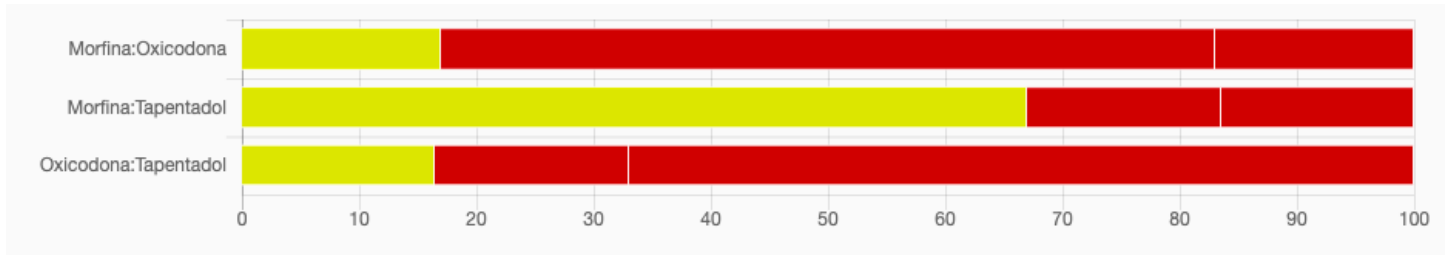
A qualidade das evidências de comparação direta foi avaliada por meio da ferramenta GRADE<sup>70</sup>, e para as comparações indiretas foi utilizado o software CINeMA<sup>71</sup>. Abaixo são apresentadas os gráficos de barras de risco de viés para as comparações avaliadas e as estimativas de qualidade de cada comparação por tipo de dor.

#### 10.1. Dor crônica oncológica

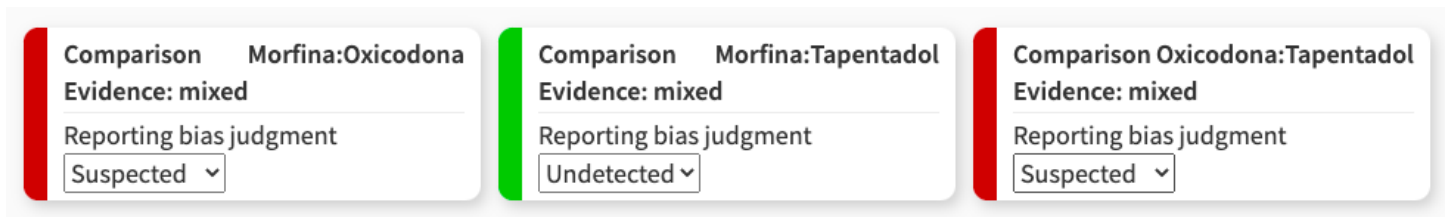
## Desfecho de eficácia – dor

Para o desfecho de redução da dor oncológica, a comparação entre morfina e oxicodona a confiança nas estimativas foi muito baixa, a comparação entre morfina e tapentadol foi moderada e entre oxicodona e tapentadol foi baixa, conforme apresentado nas figuras abaixo. Os principais domínios prejudicados foram com relação ao risco de viés dentro dos estudos e ao viés de relato.

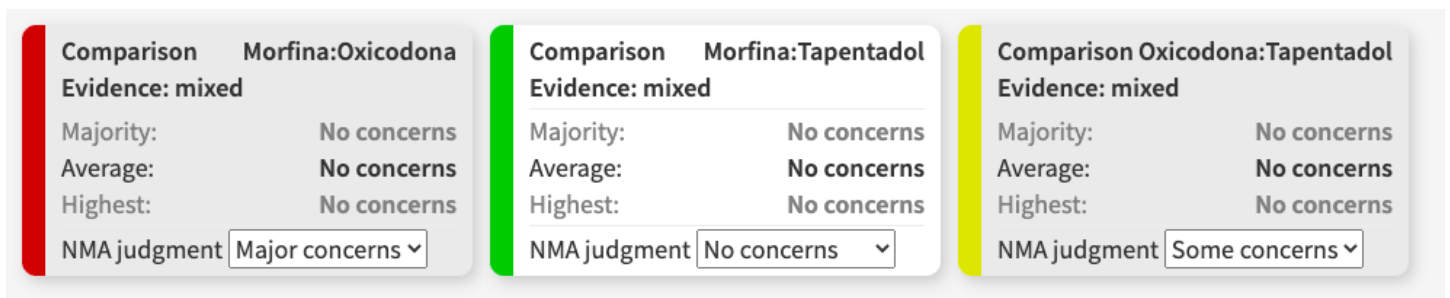
**Figura 88: Avaliação do viés inter estudos de dor oncológica.**



**Figura 89: Avaliação de viés de relato de dor oncológica.**



**Figura 90: Avaliação de evidência indireta de dor oncológica.**



Para a avaliação de imprecisão, o valor clinicamente importante foi estabelecido em DMP=0,2, de acordo com o Cinema, as estimativas abaixo de -0,200 e acima de 0,200 são consideradas clinicamente importantes.

**Figura 91: 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         |                   |                        |                |                        |                        |                    |                        |             |
| Mofina 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       |
| Oxycodona vs Tapentadol | 1                 | Preocupação importante | Suspeito       | Alguma preocupação     | Preocupação importante | Alguma preocupação | Preocupação importante | Muito baixa |

### Desfecho de segurança – incidência de eventos adversos

Para o desfecho de incidência de eventos adversos na dor oncológica, a comparação entre morfina e oxycodona a confiança nas estimativas foi baixa, a comparação entre morfina e tapentadol foi moderada e entre oxycodona e tapentadol foi baixa, conforme apresentado nas figuras abaixo. Os principais domínios prejudicados foram com relação ao risco de viés dentro dos estudos, viés de relato e imprecisão.



Figura 92: Avaliação do viés inter estudos de eventos adversos para dor oncológica.

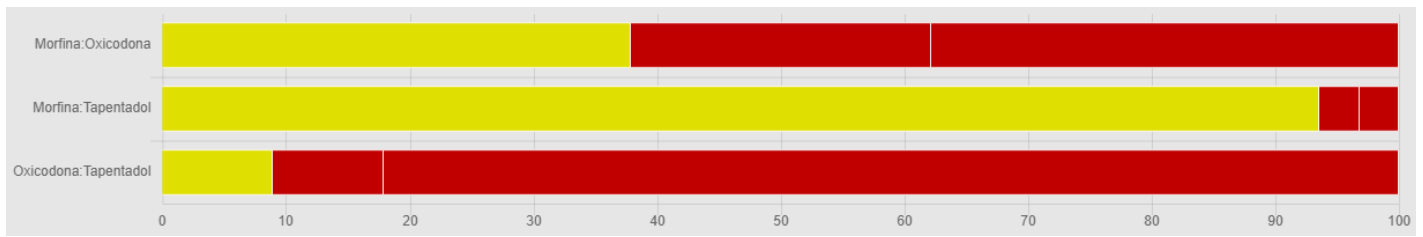


Figura 93: Avaliação de viés de relato de eventos adversos para dor oncológica.

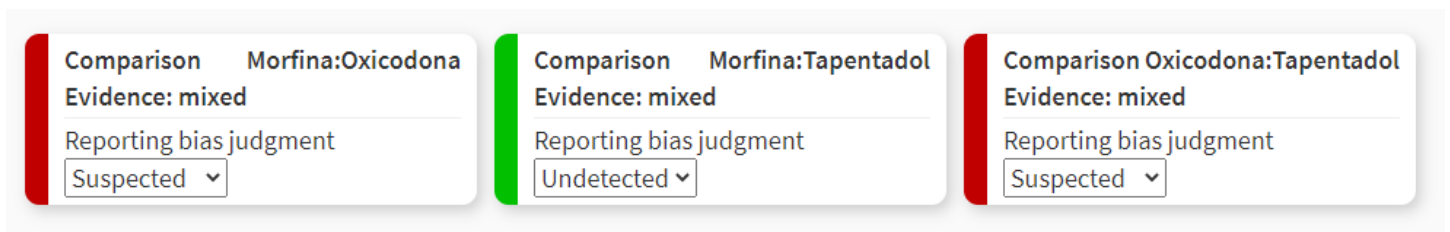


Figura 94: Avaliação de evidência indireta de eventos adversos para dor oncológica.

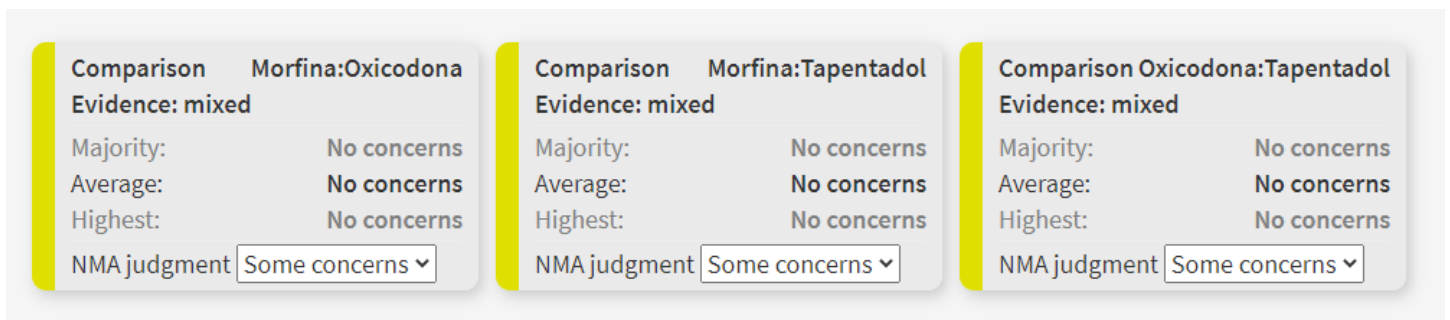


Figura 95: Avaliação de imprecisão, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica.

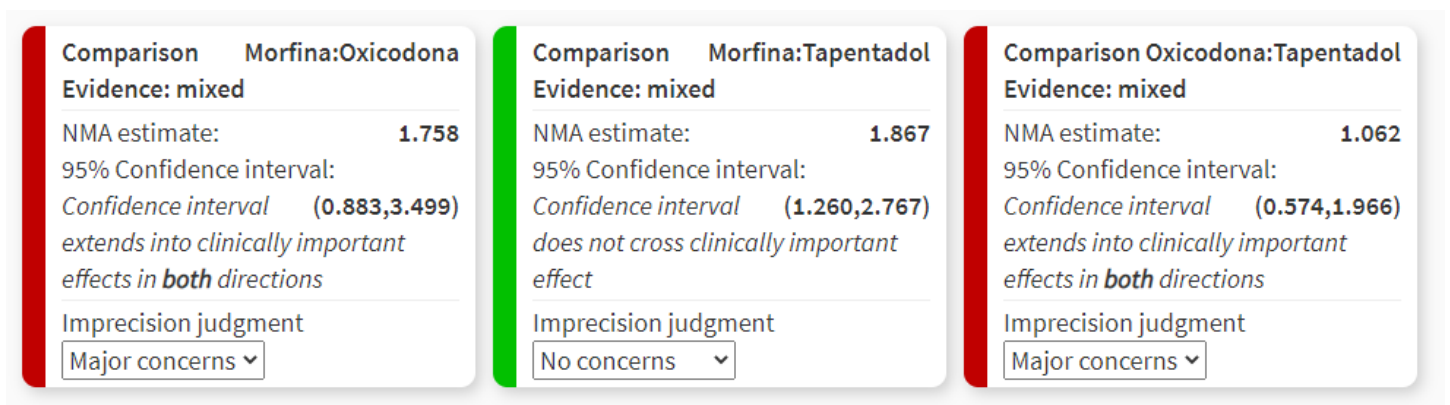


Figura 96: Avaliação de heterogeneidade, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica.

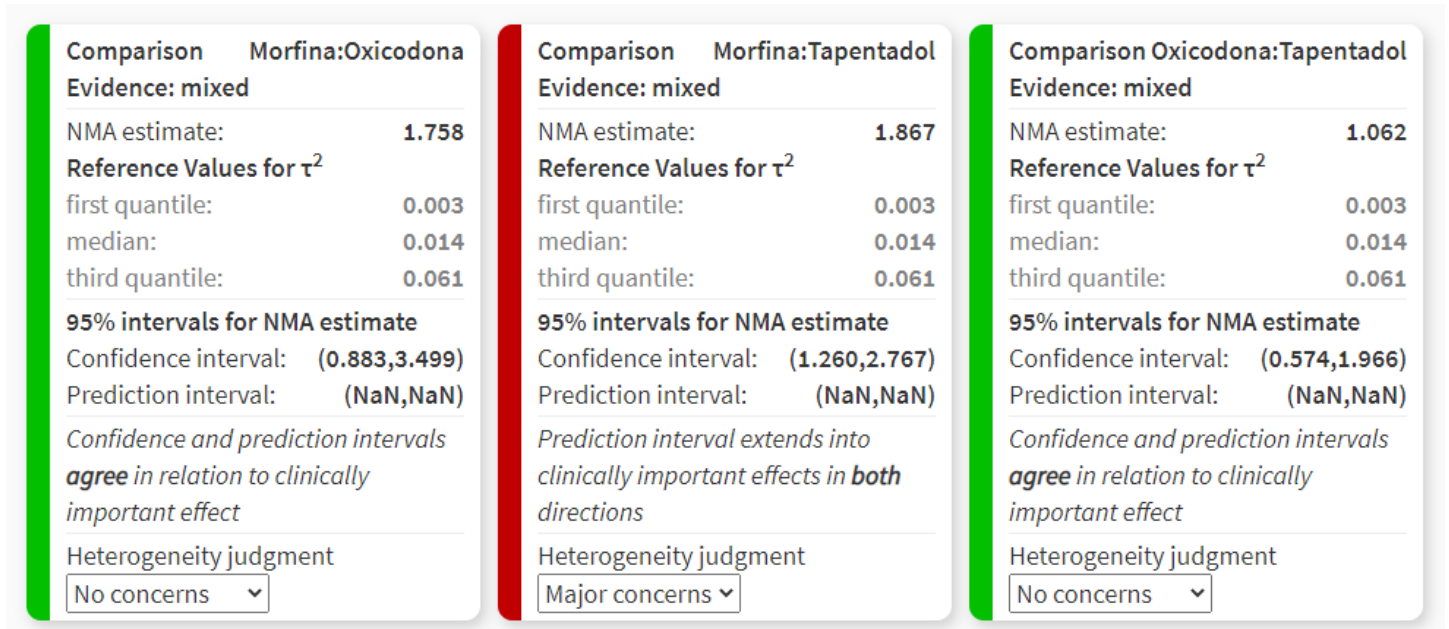


Figura 97: Avaliação de incoerência, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, de eventos adversos para dor oncológica.

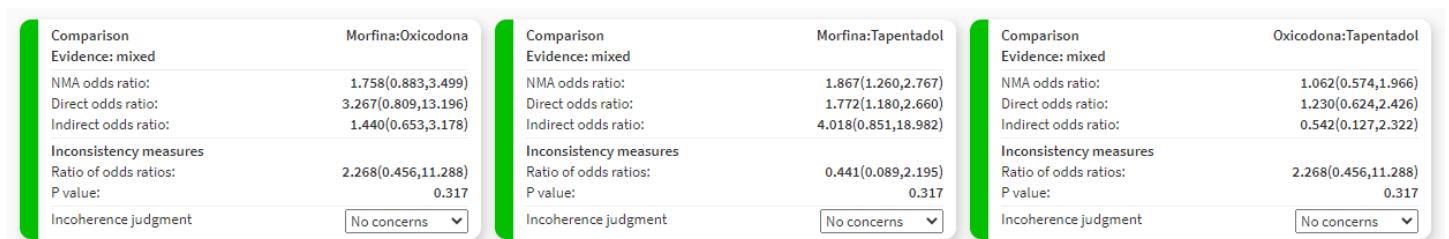


Figura 98: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, de eventos adversos para dor oncológica.

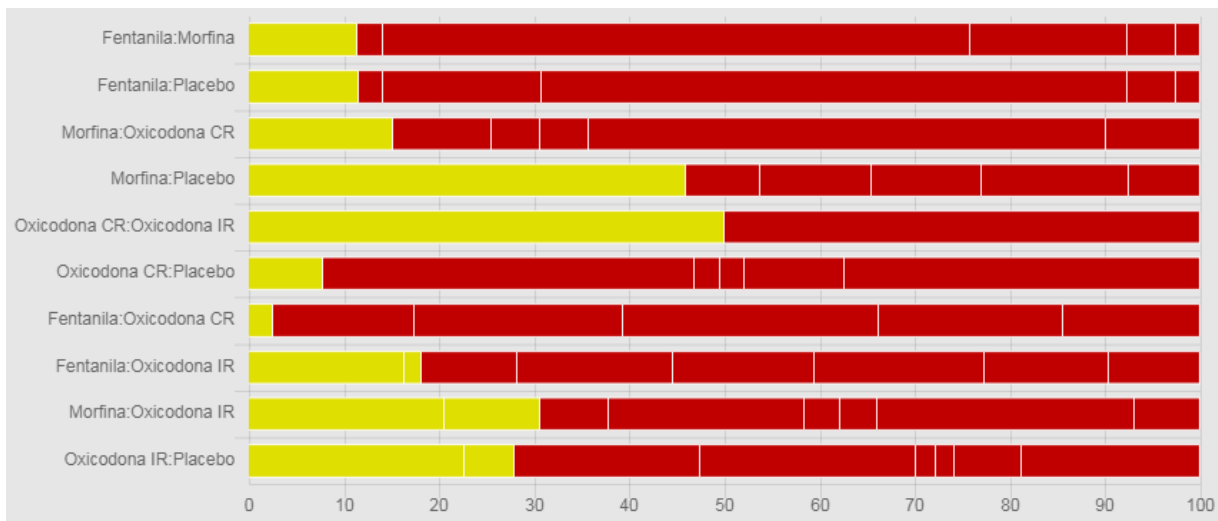
| Comparison              | Number of Studies | Within-study bias | Reporting bias | Indirectness  | Imprecision    | Heterogeneity  | Incoherence | Confidence rating |
|-------------------------|-------------------|-------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|-------------|-------------------|
| Mixed evidence          |                   |                   |                |               |                |                |             |                   |
| Morfina vs Oxicodona    | 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          |
| Oxicodona vs Tapentadol | 1                 | Major concerns    | Suspected      | Some concerns | Major concerns | No concerns    | No concerns | Low               |

## 10.2. Dor crônica musculoesquelética

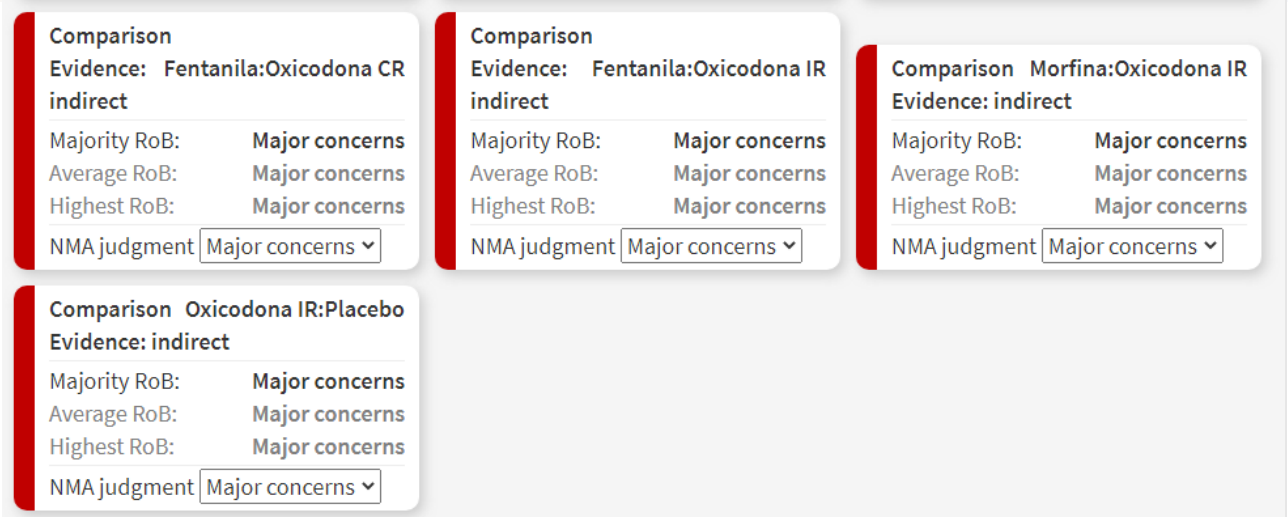
### Desfecho de eficácia – dor

Para o desfecho de redução da dor a confiança nas estimativas foi de muito baixa a baixa, conforme apresentado nas figuras abaixo. Os principais domínios prejudicados foram com relação ao risco de viés dentro dos estudos e ao viés de relato.

**Figura 99: Avaliação do viés inter estudos de dor musculoesquelética.**



|   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>Comparison</b> Fentanila:Morfina<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p> | <p><b>Comparison</b> Fentanila:Placebo<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p>         | <p><b>Comparison</b> Morfina:Oxicodona CR<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p> |
| <p><b>Comparison</b> Morfina:Placebo<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p>   | <p><b>Comparison</b> Oxicodona CR:Oxicodona IR<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p> | <p><b>Comparison</b> Oxicodona CR:Placebo<br/><b>Evidence:</b> mixed</p> <p>Majority RoB: <b>Major concerns</b><br/>Average RoB: <b>Major concerns</b><br/>Highest RoB: <b>Major concerns</b></p> <p>NMA judgment: <input type="text" value="Major concerns"/></p> |



**Figura 100: Avaliação de viés de relato de dor musculoesquelética.**

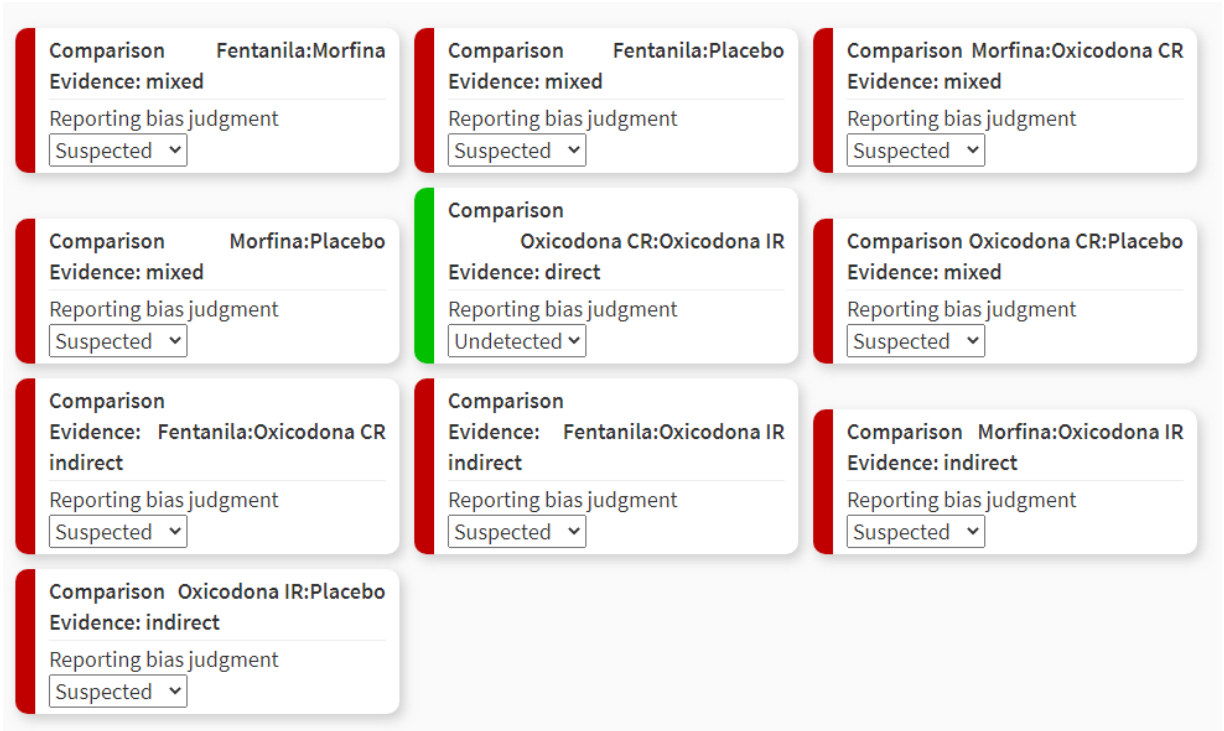


Figura 101: Avaliação de evidência indireta de dor musculoesquelética.

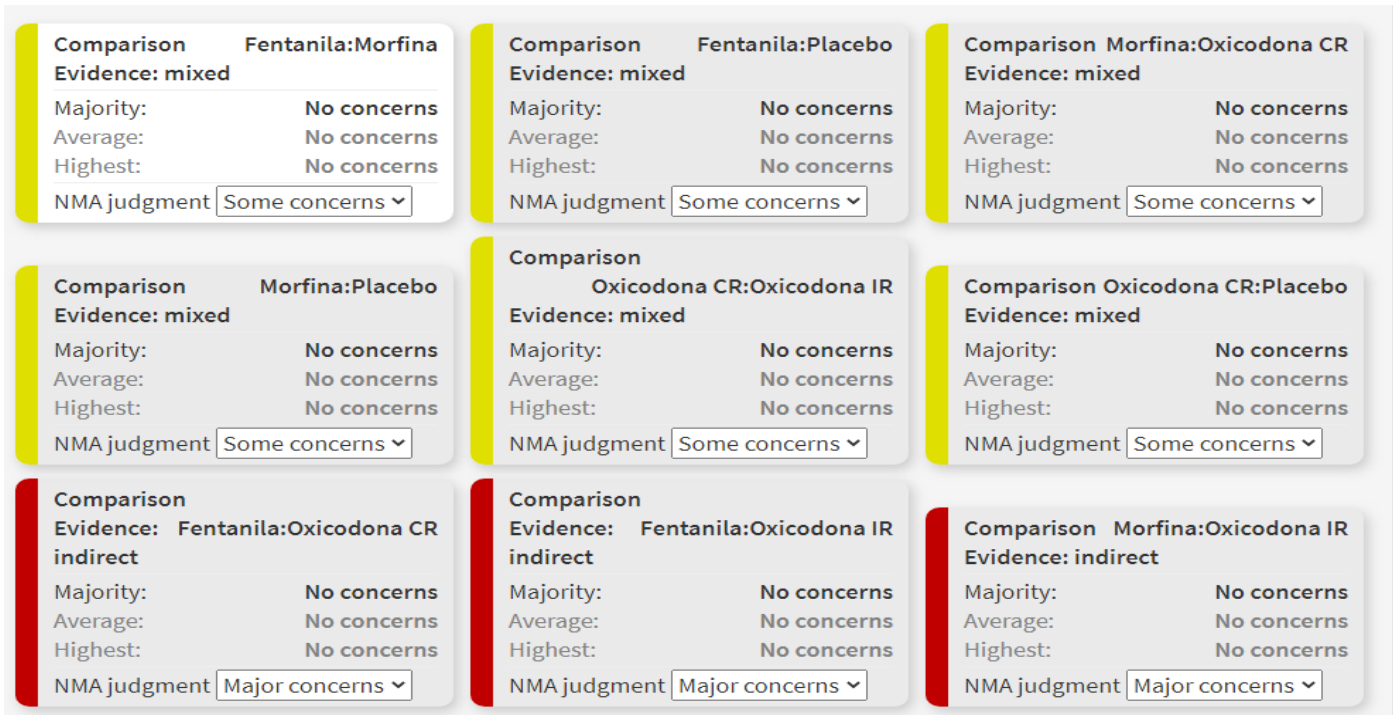
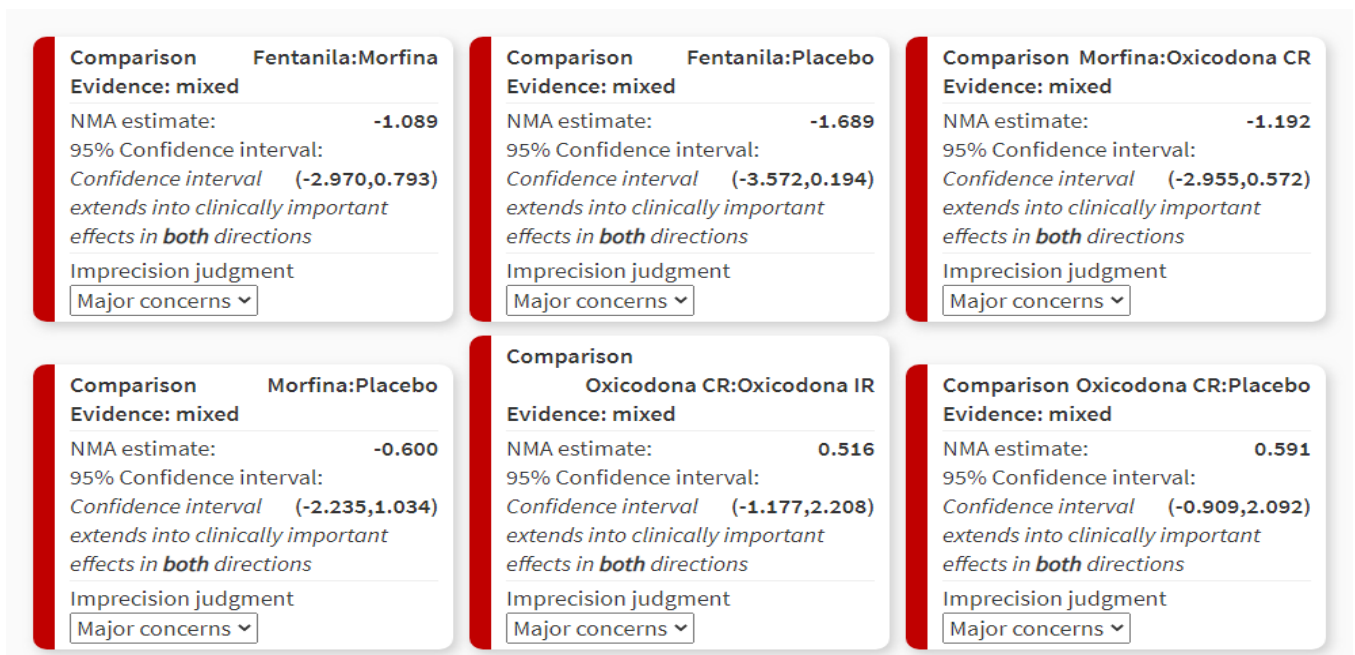
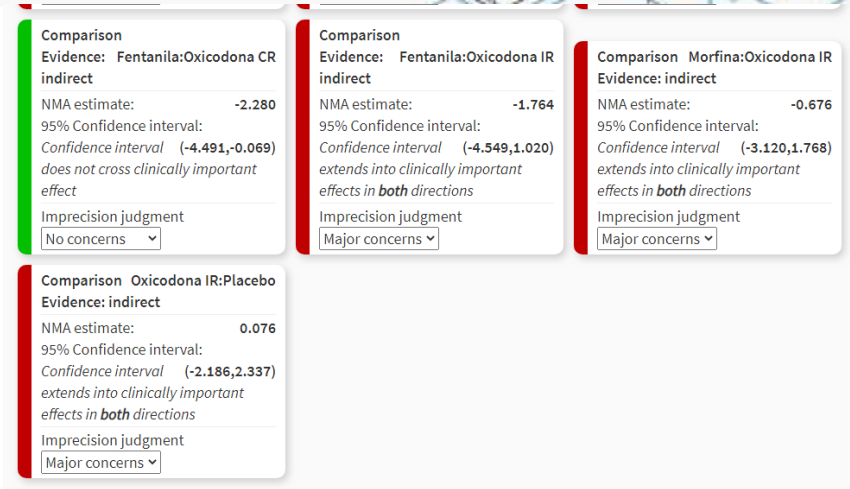
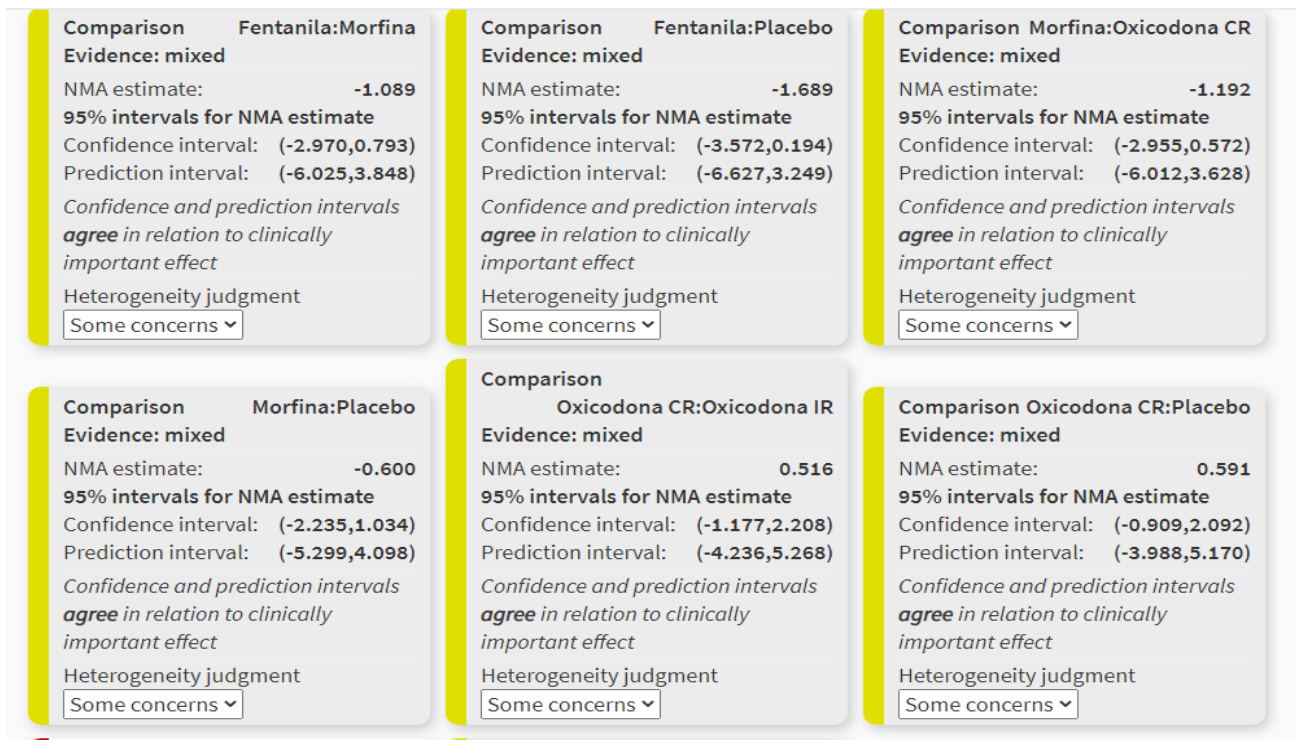


Figura 102. Avaliação de imprecisão da intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética.



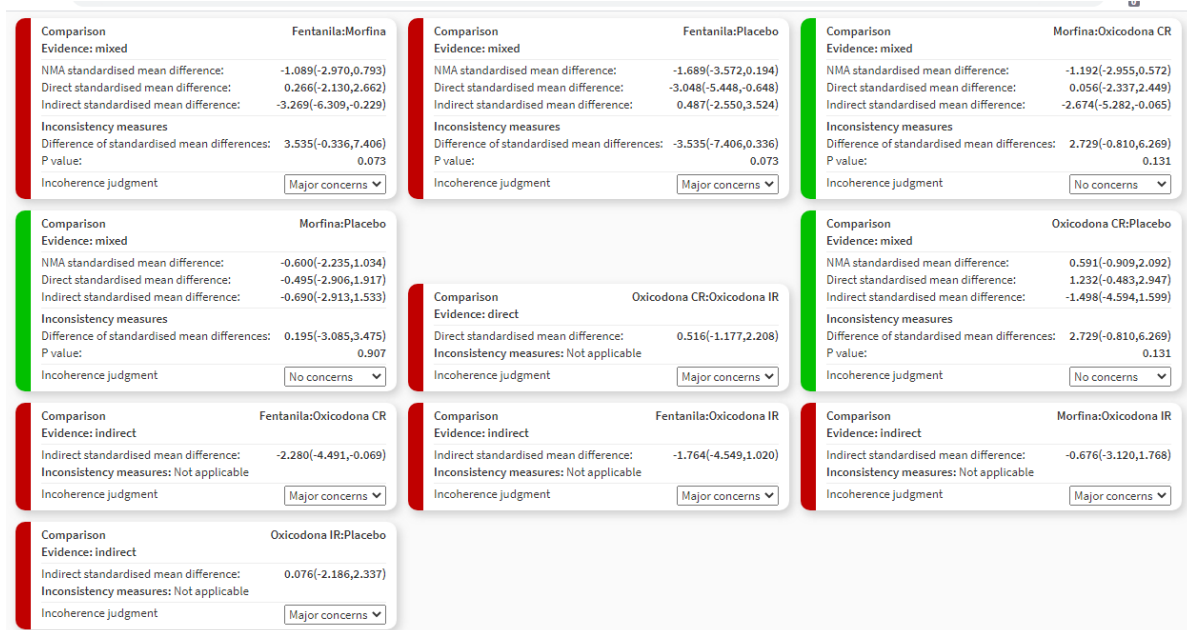


**Figura 103. Avaliação de heterogeneidade intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética.**





**Figura 104. Avaliação de incoerência intensidade da dor para dor crônica musculoesquelética.**



**Figura 105. Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, para 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 Oxycodona 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               |
| Oxycodona CR vs Oxycodona IR | 2                 | Major concerns    | Undetected     | Some concerns | Major concerns | Some concerns | Major concerns | Very low          |
| Oxycodona 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 | Major concerns | Major concerns | Very low |
| Major concerns    | Suspected | Major concerns | Major concerns | Some concerns  | Major concerns | Major concerns | Major concerns | Very low |
| Major concerns    | Suspected | Major concerns | Major concerns | Some concerns  | Major concerns | Major concerns | Major concerns | Very low |
| Major concerns    | Suspected | Major concerns | Major concerns | Some concerns  | Major concerns | Major concerns | Major concerns | Very low |

### 10.3. Dor crônica neuropática

#### Desfecho de eficácia – dor

Para o desfecho de redução da dor neuropática, nas comparações avaliadas buprenorfina e placebo; tapentadol e placebo; buprenorfina e tapentadol, a confiança nas estimativas foi moderada; nas comparações oxycodona e placebo; oxycodona e tapentadol foi baixa, na comparação buprenorfina e oxycodona foi muito baixa, conforme apresentado nas figuras abaixo. Os principais domínios prejudicados foram com relação ao risco de viés dentro dos estudos, viés de relato e evidência indireta.



Figura 106: Avaliação do risco de viés inter estudos da dor neuropática.

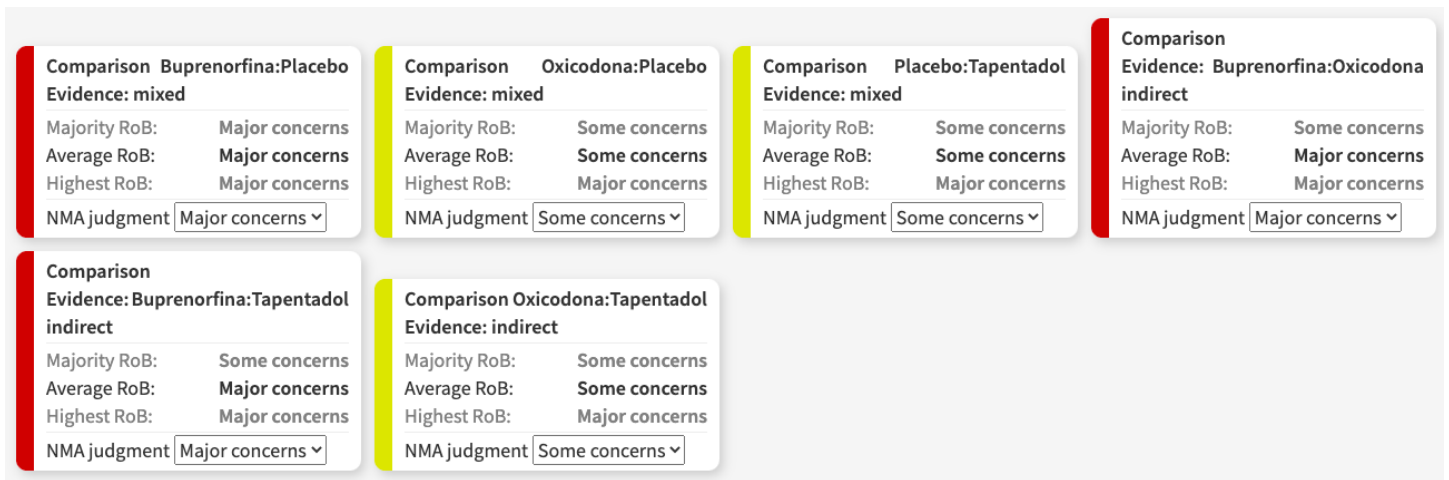
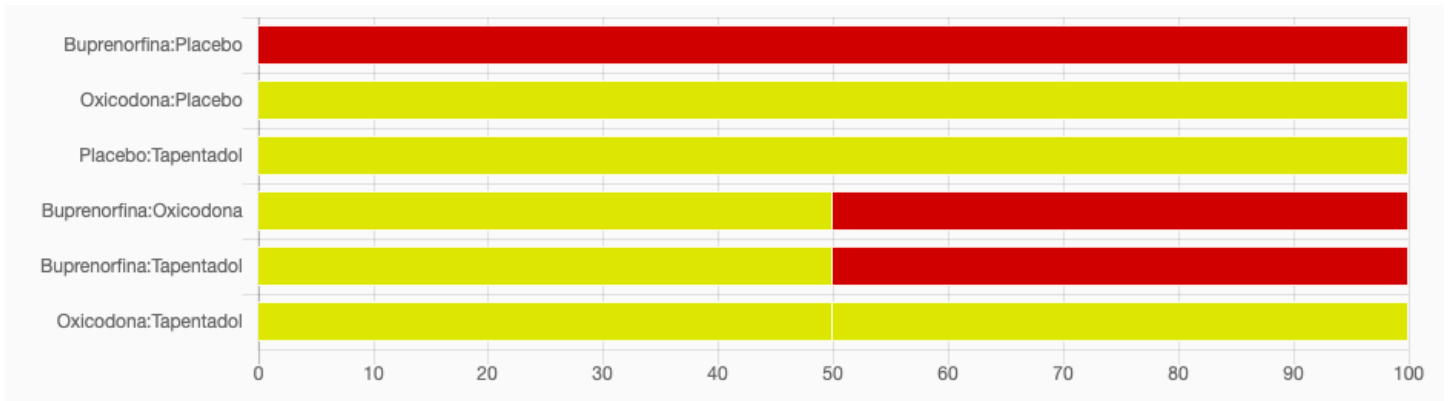


Figura 107: Viés de relato para dor neuropática.

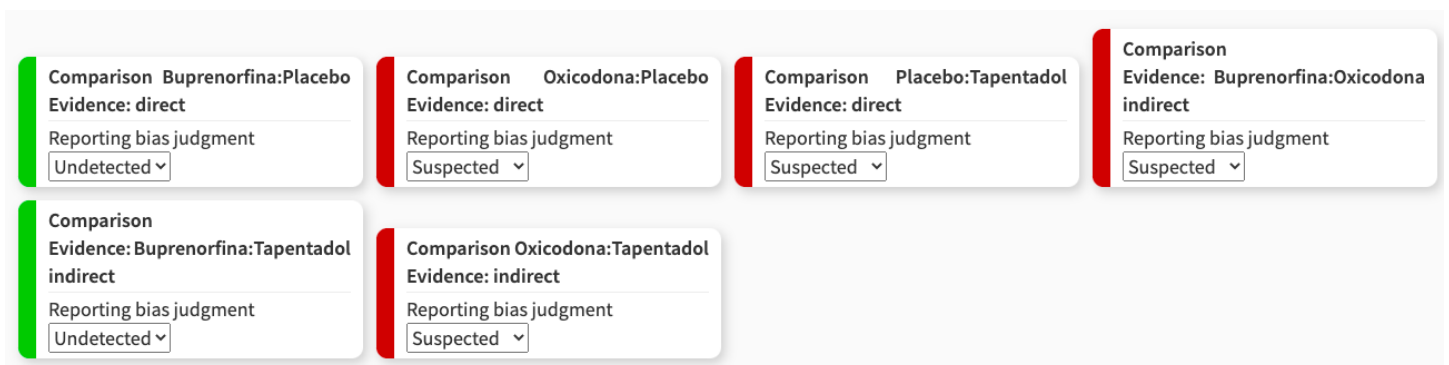


Figura 108: Evidência indireta para dor neuropática.

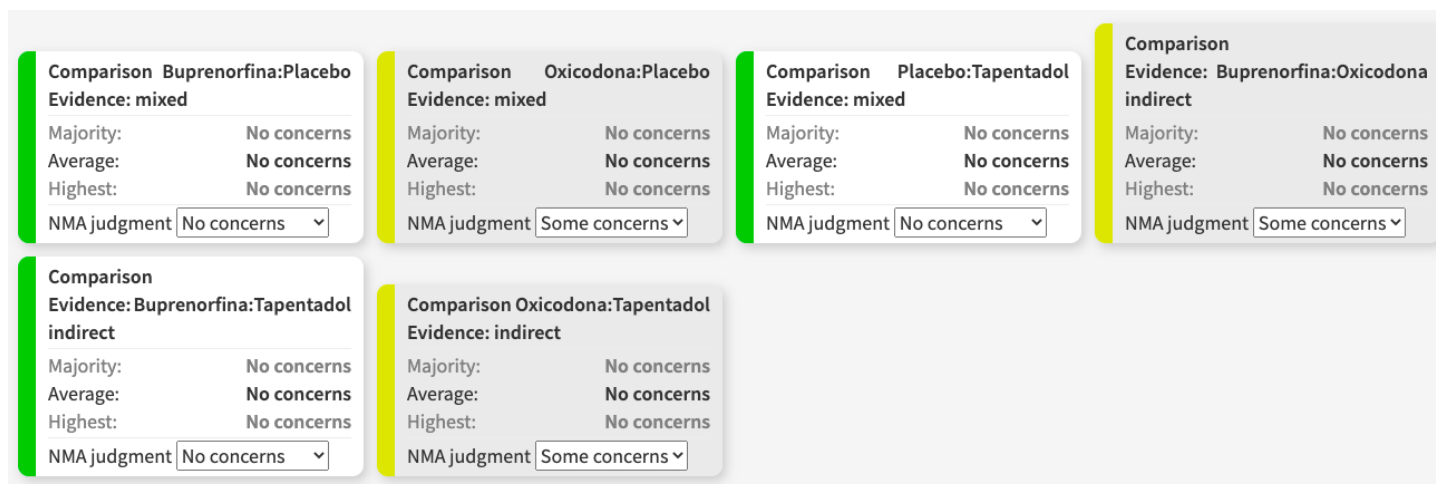


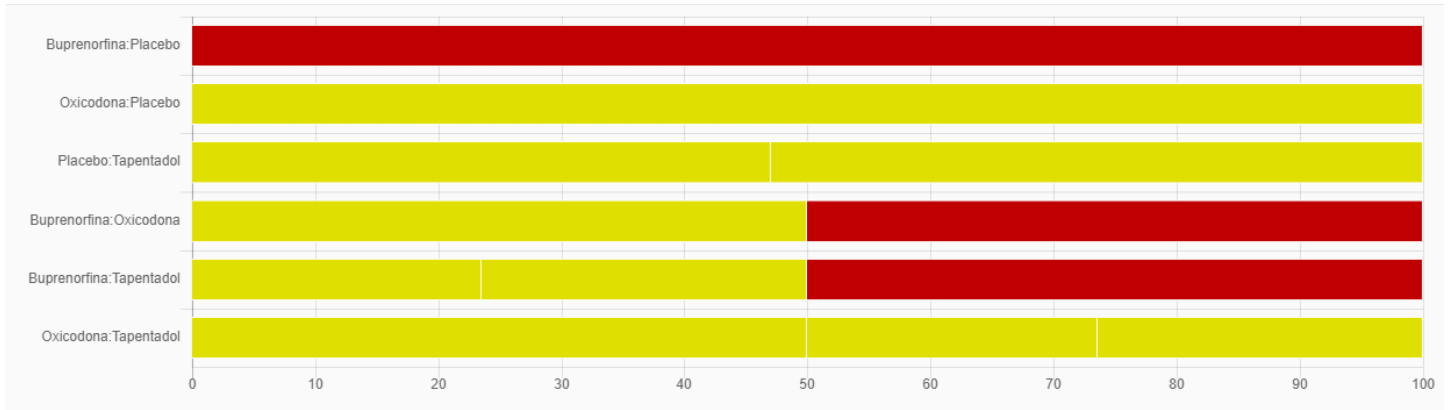
Figura 109: Avaliação de confiança na estimativa de acordo com Cinema, da dor neuropática.

| Comparação                 | Número de estudos | Viés inter estudo      | Viés de relato | Evidência indireta  | Imprecisão             | Heterogeneidade     | Incoerência         | Confiança   |
|----------------------------|-------------------|------------------------|----------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| <b>Evidência mista</b>     |                   |                        |                |                     |                        |                     |                     |             |
| Buprenorfina vs Placebo    | 1                 | Preocupação importante | Não detectado  | Nenhuma preocupação | Alguma preocupação     | Nenhuma preocupação | Nenhuma preocupação | Baixa       |
| Oxidodona 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 |
| <b>Evidência indireta</b>  |                   |                        |                |                     |                        |                     |                     |             |
| Buprenorfina vs Oxidodona  | -                 | 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       |
| Oxidodona vs Tapentadol    | -                 | Alguma preocupação     | Suspeito       | Alguma preocupação  | Nenhuma preocupação    | Alguma preocupação  | Nenhuma preocupação | Baixa       |

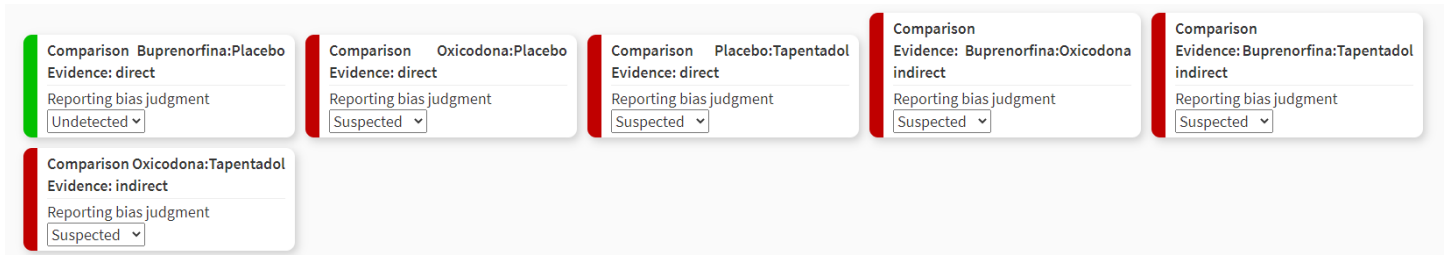
### Desfecho de segurança – incidência de eventos adversos

Para o desfecho de incidência de eventos adversos na dor neuropática, em todas as comparações avaliadas (buprenorfina e placebo; oxidodona e placebo; tapentadol e placebo; buprenorfina e oxidodona; buprenorfina e tapentadol; oxidodona e tapentadol) a confiança nas estimativas foi muito baixa, conforme apresentado nas figuras abaixo. Os principais domínios prejudicados foram com relação ao risco de viés dentro dos estudos, viés de relato, imprecisão, heterogeneidade e incoerência.

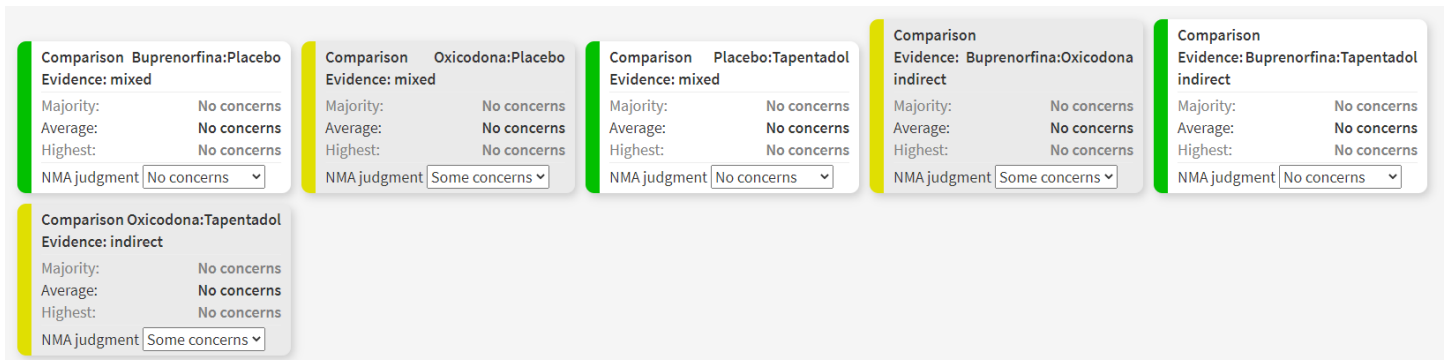
**Figura 110: Avaliação do risco de viés inter estudos da incidência de eventos adversos para dor neuropática.**



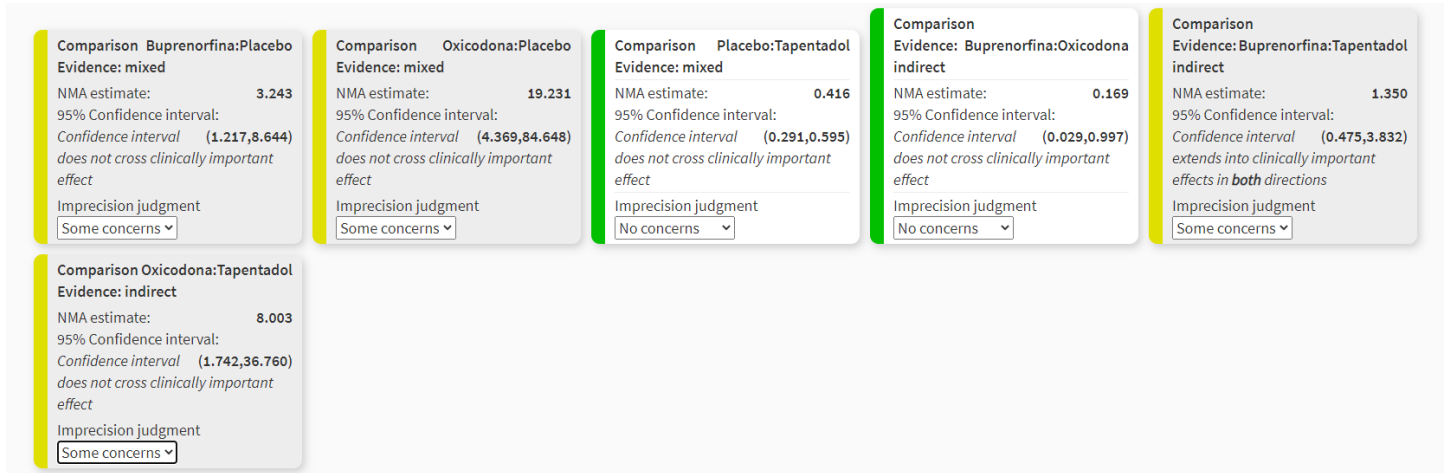
**Figura 111: Avaliação de vieses de relato da incidência de eventos adversos para dor neuropática.**



**Figura 112: Avaliação de evidência indireta da incidência de eventos adversos para dor neuropática.**



**Figura 113: Avaliação de imprecisão, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, da incidência de eventos adversos para dor neuropática.**



**Figura 114: Avaliação de heterogeneidade, considerando tamanho de efeito clinicamente relevante de OR=1,05, da incidência de eventos adversos para dor neuropática.**

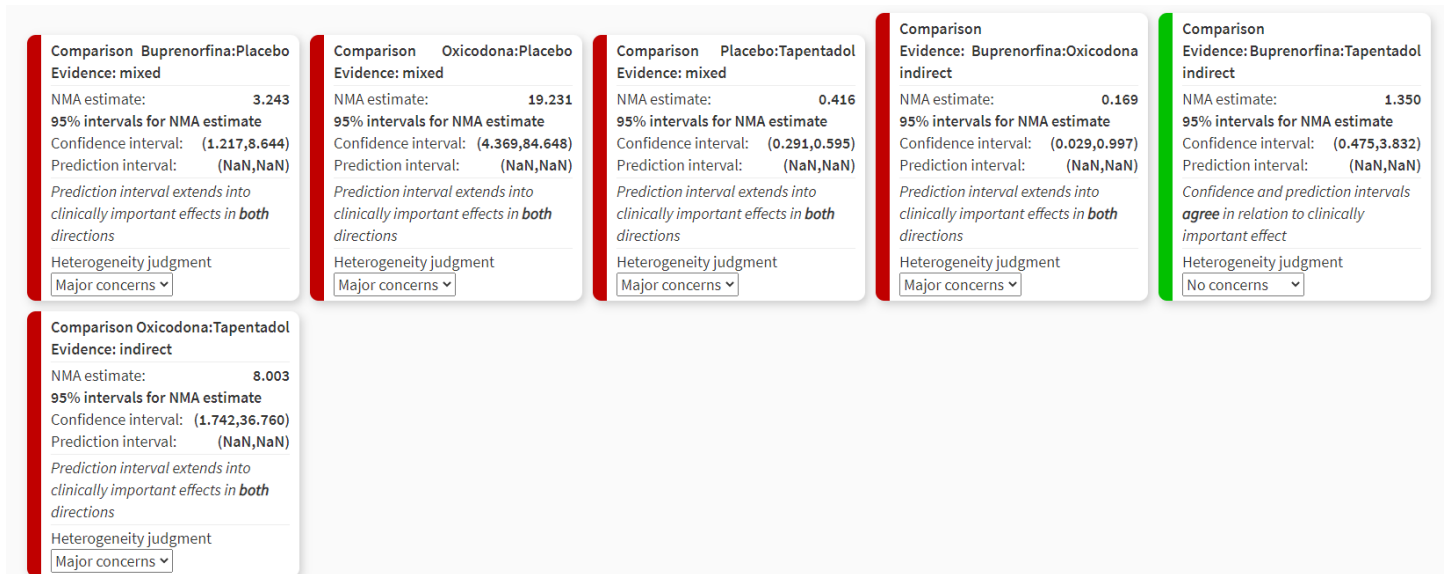


Figura 115: Avaliação de incoerência, da incidência de eventos adversos para dor neuropática.

|  |                         |   |                      |  |                    |  |                        |
|--|-------------------------|---|----------------------|--|--------------------|--|------------------------|
| <b>Comparison</b><br>Evidence: direct<br>Direct odds ratio: 3.243(1.217,8.644)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns     | Buprenorfina:Placebo    | <b>Comparison</b><br>Evidence: direct<br>Direct odds ratio: 19.231(4.369,84.648)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns    | Oxicodona:Placebo    | <b>Comparison</b><br>Evidence: direct<br>Direct odds ratio: 0.416(0.291,0.595)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns | Placebo:Tapentadol | <b>Comparison</b><br>Evidence: indirect<br>Indirect odds ratio: 0.169(0.029,0.997)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns | Buprenorfina:Oxicodona |
| <b>Comparison</b><br>Evidence: indirect<br>Indirect odds ratio: 1.350(0.475,3.832)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns | Buprenorfina:Tapentadol | <b>Comparison</b><br>Evidence: indirect<br>Indirect odds ratio: 8.003(1.742,36.760)<br>Inconsistency measures: Not applicable<br>Incoherence judgment: Major concerns | Oxicodona:Tapentadol |  |                    |  |                        |

Figura 116: 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          |

## 10.4. Dor crônica não específica

### 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 |   |                     |             |
| <b>Dor</b>                      |                               |                          |                    |                    |                    |                      |   |                     |             |
| 1                               | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup> | grave <sup>d</sup> | nenhum <sup>e</sup>  | Pacientes tratados com fentanila transdérmica tiveram em média menores escores de intensidade da dor do que aqueles tratados com morfina oral (média 57.8, range 33.1-82.5 versus média 62.9, range 41.2-84.6; p<0.001), independente da ordem de tratamento (ECR cruzado). | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO     |
| <b>Qualidade de vida</b>        |                               |                          |                    |                    |                    |                      |   |                     |             |
| 1                               | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave          | não grave          | grave <sup>f</sup> | nenhum <sup>e</sup>  | 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   | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE  |
| <b>Preferências do paciente</b> |                               |                          |                    |                    |                    |                      |   |                     |             |
| 1                               | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave          | não grave          | não grave          | nenhum <sup>e</sup>  | Uma proporção maior de pacientes preferiu a fentanila transdérmica a 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.  | ⊕⊕○○<br>BAIXA       | IMPORTANTE  |

#### 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 <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>f</sup> | nenhum <sup>e</sup>  | Reações adversas gerais: Fentanila: 74%; morfina: 70% | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO     |

#### Tontura

|   |                               |                          |           |           |           |                     |   |               |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>e</sup> | No grupo fentanila, 28 pessoas tiveram tontura versus 9 no grupo morfina, considerando os dois períodos do ECR cruzado. | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|

#### Constipação

|   |                               |                          |           |           |           |                     |   |               |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>e</sup> | No grupo fentanila, 41 pessoas tiveram o evento em comparação com 52 pessoas no grupo morfina, considerando ambos os períodos do ECR cruzado. | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|

#### Sonolência

|   |                               |                          |           |           |                    |                     |  |                     |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--|---------------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>f</sup> | nenhum <sup>e</sup> | No grupo fentanila, 45 pessoas tiveram o evento em comparação com 34 pessoas no grupo morfina considerando ambos os períodos do ECR cruzado. | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--|---------------------|------------|

CI: Intervalo de confiança

#### Explicações

- O estudo de Allan, 2001 tem alto risco de viés.
- 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.
- Os autores não relatam qual instrumento foi usado para avaliação da dor.
- Os limites da variação (range) cruzam o que seria o limiar clinicamente relevante.
- O estudo não apresenta protocolo clínico e houve muitas perdas de seguimento, o que pode indicar viés de relato seletivo.
- Optimal information size* não foi alcançado.

## Oxicodona CR comparado a morfina CR para dor crônica não específica

viés de publicação altamente suspeito <sup>b</sup>

| 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 <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>b</sup> | 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) | ⊕⊕○○<br>BAIXA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|---------|

#### Qualidade de vida

|   |                               |                          |           |           |           |                     |   |               |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>b</sup> | Qualidade de vida foi avaliada como mudança desde a avaliação inicial até a semana 4 e 24, mensuradas pelos componentes físico e mental do SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey, versão 2). 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 ( $p<0.05$ ) (2).<br><u>PCS escores na linha de base:</u> Morfina: 26.4/ oxicodona: 31.1; $p<0.05$ , entre os grupos<br><u>PCS escores na semana 24:</u> morfina: 28.9/ oxicodona: 33.2; $p<0.05$ , entre os grupos e $p<0.05$ em comparação com a avaliação inicial | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|---------------|------------|

#### Qualidade do sono

|   |                               |                          |           |           |           |                     |  |               |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|--|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>b</sup> | 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 baseline com morfina foi significativamente melhor do que com oxicodona ( $p<0.05$ )<br><u>Pontuação média da escala de sono no início:</u> Morfina: 6.1/ Oxicodona: 6.4<br><u>Pontuação média da escala de sono na semana 24:</u> Morfina: 3.5/ Oxicodona: 4.8 | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|--|---------------|------------|

#### Preferências dos pacientes

| Avaliação de certeza |                               |                          |                |                    |            |                      | Impacto  | Certeza       | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--|---------------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo         | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações |  |               |             |
| 1                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum <sup>b</sup>  | Pacientes em ambos os grupos expressaram mais satisfação com sua medicação de estudo até o final do estudo, não foram encontradas diferenças significativas. | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE  |

**Constipação**

|   |                               |                          |           |           |                    |                     |                                       |                      |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup> | Morfina: 13 de 50/ Oxidodona: 6 de 58 | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|------------|

**Sonolência**

|   |                               |                          |           |           |                    |                     |                                      |                      |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup> | Morfina: 5 de 50/ Oxidodona: 4 de 58 | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|

**Náusea**

|   |                               |                          |           |           |                    |                     |                                      |                      |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup> | Morfina: 7 de 50/ Oxidodona: 8 de 58 | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|

**Tontura**

|   |                               |                          |           |           |                    |        |                                      |                      |                |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------------------|----------------------|----------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>c</sup> | nenhum | Morfina: 1 de 50/ Oxidodona: 3 de 58 | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|--------------------------------------|----------------------|----------------|

CI: Intervalo de confiança

**Explicações**

a. O estudo de Nicholson, 2006 teve alto risco de viés.

b. Estudo não teve protocolo a priori e teve grandes perdas de seguimento.

c. Não alcançou o optimal information size.

**Buprenorfina comparado a placebo para dor crônica não específica**

| Avaliação de certeza |                       |               |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |         | Efeito            |                   | Certeza | Importância |
|----------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|---------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Buprenorfina    | placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) |         |             |

**Dor**

|   |                               |                          |           |           |           |                     |   |  |               |         |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|--|---------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum <sup>b</sup> | <b>Landau, 2007:</b><br>A proporção de participantes com tratamento inefetivo durante a avaliação duplo-cega foi menor no grupo buprenorfina em comparação com o grupo placebo (51,2% versus 65,0%, respectivamente). O odds de tratamento inefetivo foi 1.79 vezes maior no grupo placebo do que com buprenorfina (IC 95%: 1,09 – 2,95; p=0,022).<br><b>Sorge, 2004:</b><br>A intensidade da dor classificada usando uma escala verbal de 5 pontos, na qual 1 = nenhuma dor, até 5 = dor muito severa. Na fase duplo-cega, pacientes que receberam buprenorfina TDS tiveram melhora mais pronunciada na intensidade geral da dor comparado com pacientes no grupo placebo (mensurada pela proporção de relatos diários relatando dor leve e moderada). |  | ⊕⊕○○<br>BAIXA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|---|--|---------------|---------|

**Abandono de tratamento**

|   |                               |                          |           |           |                    |                     |               |              |                          |  |                      |            |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------|--------------|--------------------------|--|----------------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup> | 12/219 (5.5%) | 8/185 (4.3%) | RR 1.22 (0.50 para 3.01) | 10 mais por 1.000 (de 22 menos para 87 mais) | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------|--------------|--------------------------|--|----------------------|------------|

**Incidência de EA**

| Avaliação de certeza |                               |                          |                |                    |                    |                      | Nº de pacientes   |                | Efeito                          |   | Certeza              | Importância    |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|----------------|---------------------------------|---|----------------------|----------------|
| Nº dos estudos       | Delimitação do estudo         | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Outras considerações | Buprenorfina  | placebo        | Relativo (95% CI)               | Absoluto (95% CI)                                   |                      |                |
| 2                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup>  | 110/219 (50.2%)   | 75/185 (40.5%) | <b>OR 1.44</b> (0.97 para 2.15) | <b>90 mais por 1.000</b> (de 7 menos para 189 mais) | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO        |
| <b>Sonolência</b>    |                               |                          |                |                    |                    |                      |   |                |                                 |   |                      |                |
| 2                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup>  | 2/228 (0.9%)  | 3/176 (1.7%)   | <b>OR 0.53</b> (0.10 para 2.87) | <b>8 menos por 1.000</b> (de 15 menos para 30 mais) | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE     |
| <b>Tontura</b>       |                               |                          |                |                    |                    |                      |   |                |                                 |   |                      |                |
| 2                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup>  | Landau, 2007:<br>Buprenorfina: 0 de 129/ Placebo: 0 de 138<br>Sorge, 2004:<br>Buprenorfina: 1 de 90/ Placebo: 1 de 47 |                |                                 |   | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE     |
| <b>Constipação</b>   |                               |                          |                |                    |                    |                      |   |                |                                 |   |                      |                |
| 1                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum <sup>b</sup>  | Sorge, 2004:<br>Buprenorfina: 2 de 90/ Placebo: 1 de 47   |                |                                 |   | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE     |
| <b>Náusea</b>        |                               |                          |                |                    |                    |                      |   |                |                                 |   |                      |                |
| 1                    | ensaios clínicos randomizados | muito grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum               | Buprenorfina TDS: 8 de 90/ Placebo: 4 de 47   |                |                                 |   | ⊕○○○○<br>MUITO BAIXA | NÃO IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

Explanations

a. Os estudos Landau, 2007 e Sorge, 2004 tiveram alto risco de viés.

b. Ambos os estudos não tiveram protocolo publicado a priori.

c. Optimal information size não foi alcançado.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança dos opioides fortes (fentanila, oxycodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica é baseada em 37 estudos ECRs de fase III. Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de interesse e eventos adversos gerais, sendo necessárias meta-análises em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório (que comparava todas as intervenções).

Nas análises para dor oncológica: não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos morfina, tapentadol e oxycodona para redução de dor. Entre essas comparações, a qualidade da evidência foi muito baixa entre morfina e oxycodona, baixa entre tapentadol e oxycodona, e moderada entre morfina e tapentadol. Isso significa que, se houver novos estudos com as comparações citadas, os resultados podem se alterar. Não houve diferença



estatisticamente significativa entre tapentadol e oxicodona para incidência de eventos adversos, nem entre morfina e oxicodona. O perfil de segurança do tapentadol é melhor do que a morfina, com menor chance de eventos adversos gerais (com certeza moderada) e gastrointestinais. O tapentadol, porém, não aparenta ter diferença na incidência de eventos adversos gastrointestinais quando comparado aos demais medicamentos avaliados. Morfina, oxicodona, tapentadol e fentanila causam constipação e sonolência de forma semelhante. O tapentadol produz menos náusea, e os demais produzem esse efeito de forma semelhante.

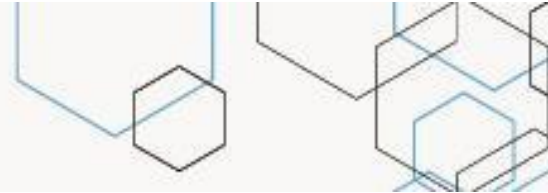
Para dor musculoesquelética, no desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que não houve superioridade dos tratamentos ativos em relação ao placebo. Quando os opioides fortes foram comparados entre si, não se observou diferença significativa entre eles. Na análise de sensibilidade para origem da dor por lombalgia mensurado por qualquer escala, a oxicodona IR foi superior ao placebo com certeza muito baixa, o que permaneceu verdadeiro quando a origem da dor era de osteoartrite, também com certeza muito baixa no corpo de evidências. Nas comparações para o desfecho de incapacidade, observa-se que houve superioridade do placebo em relação à morfina e que não houve superioridade da oxicodona CR em relação ao placebo. Em relação aos eventos adversos observou-se diferença significativa apenas entre todos os opioides (a exceção da buprenorfina) e placebo. Não foi observada heterogeneidade estatística significativa entre estudos.

Em relação à dor neuropática, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ativos para eficácia, sendo que todos foram superiores ao que placebo. A certeza da evidência foi muito baixa entre a buprenorfina e a oxicodona, moderada entre a buprenorfina e tapentadol, e baixa entre oxicodona e tapentadol. Tapentadol causaria menos eventos adversos em geral do que oxicodona, com muito baixa certeza de evidência. Para incidência de eventos adversos graves, constipação, tontura e sonolência, não houve diferença estatisticamente significativa entre tratamentos ativos.

Em relação à dor não específica, para o desfecho redução de dor, pacientes tratados com fentanila tiveram menos dor do que aqueles tratados com morfina, com muito baixa certeza o corpo de evidências. Por sua vez, a morfina foi mais eficaz do que a oxicodona, com baixa certeza; e a buprenorfina, superior ao placebo, com muito baixa certeza. No que se refere ao perfil de segurança dos opioides para dor crônica não específica, não houve diferença na incidência geral de eventos adversos entre fentanila e morfina, assim como não houve entre buprenorfina e placebo.

Os achados dessa revisão são limitados pela certeza da evidência, que variou entre muito baixa a moderada. Ademais, muitas intervenções de interesse não tiveram ECRs de comparação direta. Não foram encontrados estudos que avaliassem um dos comparadores de interesse, a metadona, medicamento presente no SUS, de forma que não foi possível avaliar sua eficácia. Ademais, uma das limitações se refere ao seguimento tipicamente curto de ECRs, de forma que não foi possível avaliar o uso contínuo de opioides por um longo período de tempo, que seria de interesse para a pergunta de pesquisa.

Ressalta-se o alerta da Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain, IASP*) de que apesar da terapia com opioides de baixa dose em médio prazo em pacientes com dor crônica cuidadosamente selecionados e monitorados ser útil, o seu uso contínuo a longo prazo, a tolerância, dependência e outras adaptações comprometem a eficácia e a segurança destes medicamentos<sup>103</sup>. Os opioides afetam vários sistemas corporais e podem causar várias complicações graves como dependência medicamentosa, depressão respiratória, intoxicação e morte. Além do impacto para o sistema de saúde, destaca-se também o impacto da dor crônica sobre os pacientes, devido a alta prevalência da doença e aos custos dos medicamentos, além da alta morbidade e mortalidade associada à prescrição de opioides.



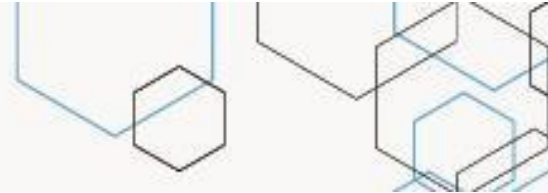
## ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### **Análise de Impacto Orçamentário**

**Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica**

Brasília – DF

2021

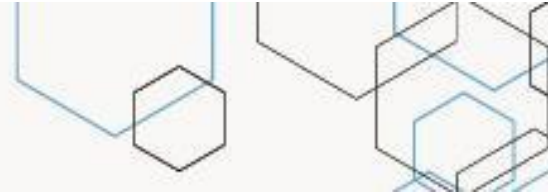


## **1 APRESENTAÇÃO**

Este documento se refere à avaliação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE//MS). O presente estudo foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do SUS.

## **2 CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.



### 3. INTRODUÇÃO

A dor crônica é considerada um problema relevante de saúde pública, pode gerar graves consequências para os pacientes, para a sociedade e para os sistemas de saúde, como absenteísmo, incapacidade temporária ou permanente, morbidade e elevados custos do tratamento. A prevalência, incidência e vastas consequências desta condição clínica requerem dos gestores em saúde a devida atenção a esta questão <sup>402</sup>.

As intervenções medicamentosas para o tratamento da dor crônica precisam ser avaliadas de forma rigorosa quanto aos reais riscos e benefícios, pois muitas vezes resultam em desperdício de recursos e iatrogenias, como por exemplo a alta morbidade e mortalidade associada à prescrição de opioides <sup>403</sup>.

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) comparado ao tratamento atual disponível no PCDT de dor crônica, com morfina e metadona.

### 4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde <sup>404</sup>.

#### 4.1. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde <sup>404</sup>.

#### 4.2. Horizonte temporal

Um horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026) foi considerado na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde <sup>404</sup>.

#### 4.3. Custos do tratamento

Para o cálculo dos custos do tratamento foram considerados apenas os custos diretos, provenientes dos preços de aquisição dos medicamentos em compras públicas, por meio de consulta na base de dados do Banco de Preços em Saúde (BPS), na ausência de preços nesta base foi considerado os preços da base SIASG (via BPS). Foram considerados os menores valores de compra públicas, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021.

As quantidades unitárias de cada tratamento, foram calculadas de acordo com a dose média das posologias preconizadas nas respectivas bulas dos referidos medicamentos <sup>27,28,405,406</sup>. Sendo que para a fentanila adesivo

transdêrmico considerou-se a dose diária definida (DDD) estabelecida pela OMS, por não ter na bula uma dose média estabelecida <sup>407</sup>. Os preços dos medicamentos e seus respectivos custos mensais de tratamento são apresentados na **Tabela 17**.

**Tabela 17. Custo mensal do tratamento para dor crônica por paciente.**

| Medicamento, apresentação   | Preço unitário (compras públicas) [1] | Modalidade da Compra  | Posologia [2]  | Custo tratamento mensal |
|---|---------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------|
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 8,4 MG. Libera 1,2 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 85,58                             | Dispensa de Licitação | ATC/DDD: 1,2 mg/ dia. Troca o adesivo a cada 3 dias. Consome 10 adesivos /mês  | R\$ 855,80              |
| BUPRENORFINA 10 MG ADES TRANS D CT ENV X 2                                | R\$ 42,37                             | Pregão                | Dose inicial consiste no adesivo de 5mg por 7 dias, depois ajuste com tempo. Considerou-se a dose média de 10mg a cada 7 dias. Consumo mensal de 4 adesivos. | R\$ 169,48              |
| OXICODONA 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28        | R\$ 5,60                              | Pregão                | Dose inicial consite em 10 mg a cada 12 horas, em seguida é ajustada. Considerou-se a dose média de 20mg a cada 12horas. Consumo mensal de 60comp de 20mg.   | R\$ 336,00              |
| SULFATO DE MORFINA 30 MG COMPRIMIDO SIMPLES X 50                          | R\$ 0,96                              | Pregão                | Dose média de 100 mg/dia. Consumo mensal de 100 comprimidos.   | R\$ 96,00               |
| CLORIDRATO DE METADONA 10 MG COM CT BL AL AL X 20                         | R\$ 0,79                              | Pregão                | Dose média de 20mg/dia. Consumo mensal de 60 comprimidos.  | R\$ 47,40               |

[1] Menor preço de compras públicas na base BPS consultada no período entre 22/10/2019 a 22/04/2021. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

[2] Dose média definida como posologia das bulas dos medicamentos de referência avaliados, exceto para fentanila que foi considera a dose diária definida (DDD) pela OMS. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N02A](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02A)

#### 4.4. Taxa de difusão

Considerando as premissas acima foram estimados um cenário base, no qual os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) não são uma opção terapêutica e quatro cenários alternativos no qual os pacientes utilizam opioides fortes. No cenário alternativo 1, consideramos que os pacientes com dor crônica utilizam um dos três opioides fortes avaliados, no cenário alternativo 2, que os pacientes utilizam apenas fentanila, no cenário alternativo 3 utilizam apenas buprenorfina e no cenário 4 utilizam oxicodona. Foi adotada uma taxa de difusão para os opioides fortes de 5% ao ano, iniciando com 30% e finalizando com 50% no quinto ano (2022 - 2026). O impacto orçamentário incremental foi calculado com base na diferença entre os cenários base e alternativo. Foi adotada a premissa de que os opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) ocuparão igualmente o mercado de todos os seus concorrentes ao longo do horizonte temporal estabelecido.

Para a definição dos valores de *market share* do cenário base foi considerada a mesma proporção do percentual

de consumo de metadona e morfina no componente especializado, extraídos da base de dados SABEIS. Para o cenário alternativo, foi realizada uma consulta com especialistas para obter os dados de consumo de opioides fortes. Por meio dos dados de utilização de opioides fortes em sete hospitais brasileiros, foi calculado o percentual de consumo de cada medicamento e mantida a mesma proporção no *market share* para o cenário alternativo. Optamos por utilizar apenas as apresentações de comprimido simples para morfina e metadona, uma vez que representam 93% e 99% do consumo dentre todas as apresentações, respectivamente (**Tabela 18**).

**Tabela 18. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores nos cenários estimados.**

| Medicamentos/ Ano            | 2022   | 2023   | 2024   | 2025   | 2026   |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Cenário base</b>          |        |        |        |        |        |
| Fentanila                    | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  |
| Buprenorfina                 | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  |
| Oxicodona                    | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  | 0,00%  |
| Morfina                      | 76,00% | 76,00% | 76,00% | 76,00% | 76,00% |
| Metadona                     | 24,00% | 24,00% | 24,00% | 24,00% | 24,00% |
| <b>Cenário alternativo 1</b> |        |        |        |        |        |
| Fentanila                    | 2,00%  | 2,50%  | 3,00%  | 3,50%  | 4,00%  |
| Buprenorfina                 | 1,00%  | 1,50%  | 2,00%  | 2,50%  | 3,00%  |
| Oxicodona                    | 27,00% | 31,00% | 35,00% | 39,00% | 43,00% |
| Morfina                      | 52,50% | 48,75% | 45,00% | 41,25% | 37,50% |
| Metadona                     | 17,50% | 16,25% | 15,00% | 13,75% | 12,50% |
| <b>Cenário alternativo 2</b> |        |        |        |        |        |
| Fentanila                    | 30,00% | 35,00% | 40,00% | 45,00% | 50,00% |
| Morfina                      | 52,50% | 48,75% | 45,00% | 41,25% | 37,50% |
| Metadona                     | 17,50% | 16,25% | 15,00% | 13,75% | 12,50% |
| <b>Cenário alternativo 3</b> |        |        |        |        |        |
| Buprenorfina                 | 30,00% | 35,00% | 40,00% | 45,00% | 50,00% |
| Morfina                      | 52,50% | 48,75% | 45,00% | 41,25% | 37,50% |
| Metadona                     | 17,50% | 16,25% | 15,00% | 13,75% | 12,50% |
| <b>Cenário alternativo 4</b> |        |        |        |        |        |
| Oxicodona                    | 30,00% | 35,00% | 40,00% | 45,00% | 50,00% |
| Morfina                      | 52,50% | 48,75% | 45,00% | 41,25% | 37,50% |
| Metadona                     | 17,50% | 16,25% | 15,00% | 13,75% | 12,50% |

#### 4.5. População

No cálculo da população elegível foi considerada a média de pacientes que receberam os medicamentos morfina, e metadona nos últimos três anos, por meio do PCDT de dor crônica. Estes dados foram extraídos da base de dados SABEIS, que utiliza dados do DATASUS e do SIGTAP. A eles foi acrescida a taxa de crescimento populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para a população brasileira (0,77%) a cada ano ao longo dos cinco anos do

horizonte temporal <sup>408</sup>.

Considerando as taxas de difusão dos medicamentos descritas acima, a **Tabela 19** apresenta a estimativa de pacientes com dor crônica a serem tratados com opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) e com os medicamentos comparados (morfina e metadona) nos cenários definidos.

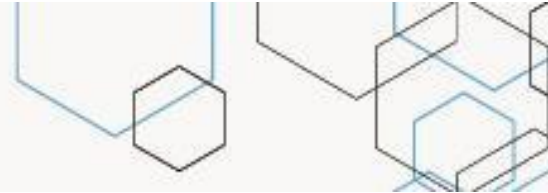
**Tabela 19. População elegível, por ano, por medicamento, para cada cenário estimado.**

|  | 2022          | 2023          | 2024          | 2025          | 2026          |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>População elegível total (considerado em todos os cenários)</b> | <b>12.161</b> | <b>12.255</b> | <b>12.349</b> | <b>12.444</b> | <b>12.540</b> |
| <b>Cenário base</b>  |               |               |               |               |               |
| Fentanila  | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Buprenorfina   | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Oxicodona  | 0             | 0             | 0             | 0             | 0             |
| Morfina  | 9.242         | 9.314         | 9.385         | 9.458         | 9.530         |
| Metadona   | 2.919         | 2.941         | 2.964         | 2.987         | 3.010         |
| <b>Cenário alternativo 1</b>                                       |               |               |               |               |               |
| Fentanila  | 243           | 306           | 370           | 436           | 502           |
| Buprenorfina   | 122           | 184           | 247           | 311           | 376           |
| Oxicodona  | 3.284         | 3.799         | 4.322         | 4.853         | 5.392         |
| Morfina  | 6.385         | 5.974         | 5.557         | 5.133         | 4.703         |
| Metadona   | 2.128         | 1.991         | 1.852         | 1.711         | 1.568         |
| <b>Cenário alternativo 2</b>                                       |               |               |               |               |               |
| Fentanila  | 3.648         | 4.289         | 4.940         | 5.600         | 6.270         |
| Morfina  | 6.385         | 5.974         | 5.557         | 5.133         | 4.703         |
| Metadona   | 2.128         | 1.991         | 1.852         | 1.711         | 1.568         |
| <b>Cenário alternativo 3</b>                                       |               |               |               |               |               |
| Buprenorfina   | 3.648         | 4.289         | 4.940         | 5.600         | 6.270         |
| Morfina  | 6.385         | 5.974         | 5.557         | 5.133         | 4.703         |
| Metadona   | 2.128         | 1.991         | 1.852         | 1.711         | 1.568         |
| <b>Cenário alternativo 4</b>                                       |               |               |               |               |               |
| Oxicodona  | 3.648         | 4.289         | 4.940         | 5.600         | 6.270         |
| Morfina  | 6.385         | 5.974         | 5.557         | 5.133         | 4.703         |
| Metadona   | 2.128         | 1.991         | 1.852         | 1.711         | 1.568         |

## 5. RESULTADOS

Considerando a população elegível descrita acima, o impacto orçamentário no cenário base, no qual são mantidos os tratamentos atuais do SUS para dor crônica (morfina e metadona), é de R\$12.307.463,30 no primeiro ano e um total acumulado de R\$62.492.316,40 ao final de cinco anos (Tabela 20). No cenário alternativo 1, considerando a inserção dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) como opção terapêutica para o tratamento de dor crônica, os custos com o tratamento no primeiro são de R\$24.549.810,99 e ao final de cinco anos um total acumulado de R\$146.119.289,21.





Dessa forma, o impacto orçamentário incremental referente a incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) no SUS é de R\$12.242.347,69 no primeiro e de R\$83.626.972,81 ao final de cinco anos, conforme consta na Tabela 21.

No cenário alternativo 2, considerando a inserção de fentanila adesivo transdérmico como opção terapêutica para o tratamento de dor crônica, o impacto orçamentário incremental referente à sua incorporação no SUS é de R\$33.725.128,78 no primeiro e de R\$228.882.191,42 ao final de cinco anos, conforme consta na Tabela 22.

No cenário alternativo 3, considerando a inserção de buprenorfina adesivo transdérmico como opção terapêutica para o tratamento de dor crônica, o impacto orçamentário incremental referente a sua incorporação no SUS é de R\$3.677.966,68 no primeiro e de R\$25.069.010,92 ao final de cinco anos, conforme consta na Tabela 23.

No cenário alternativo 4, considerando a inserção de oxicodona como opção terapêutica para o tratamento de dor crônica, o impacto orçamentário incremental referente a sua incorporação no SUS é de R\$10.968.229,87 no primeiro e de R\$74.519.661,96 ao final de cinco anos, conforme consta na Tabela 24.

**Tabela 20. Impacto orçamentário estimado no cenário base.**

| Medicamento/ Ano          | 2022                 | 2023                 | 2024                 | 2025                 | 2016                 | Total                |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Fentanila (R\$)</b>    | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 |
| <b>Buprenorfina (R\$)</b> | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 |
| <b>Oxicodona (R\$)</b>    | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 | 0,00                 |
| <b>Morfina (R\$)</b>      | 10.647.321,69        | 10.729.306,07        | 10.811.921,73        | 10.895.173,52        | 10.979.066,36        | 54.062.789,37        |
| <b>Metadona (R\$)</b>     | 1.660.141,61         | 1.672.924,70         | 1.685.806,22         | 1.698.786,92         | 1.711.867,58         | 8.429.527,03         |
| <b>Total (R\$)</b>        | <b>12.307.463,30</b> | <b>12.402.230,77</b> | <b>12.497.727,94</b> | <b>12.593.960,45</b> | <b>12.690.933,94</b> | <b>62.492.316,40</b> |

**Tabela 21. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 1, com a incorporação dos opioides fortes.**

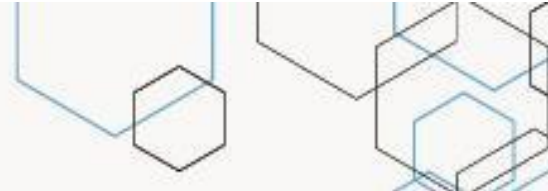
| Medicamento/ Ano  | 2022                 | 2023                 | 2024                 | 2025                 | 2016                 | Total                 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Fentanila (R\$)</b>  | 2.497.800,96         | 3.146.292,54         | 3.804.622,79         | 4.472.904,78         | 5.151.252,74         | 19.072.873,79         |
| <b>Buprenorfina (R\$)</b>                                       | 247.328,41           | 373.849,26           | 502.303,86           | 632.714,50           | 765.103,69           | 2.521.299,72          |
| <b>Oxicodona (R\$)</b>  | 13.239.103,95        | 15.317.496,17        | 17.427.110,68        | 19.568.305,08        | 21.741.440,62        | 87.293.456,49         |
| <b>Morfina (R\$)</b>  | 7.355.057,75         | 6.882.285,14         | 6.401.795,76         | 5.913.498,79         | 5.417.302,48         | 31.969.939,92         |
| <b>Metadona (R\$)</b>   | 1.210.519,92         | 1.132.709,43         | 1.053.628,89         | 973.263,34           | 891.597,70           | 5.261.719,28          |
| <b>Total (R\$)</b>  | <b>24.549.810,99</b> | <b>26.852.632,53</b> | <b>29.189.461,97</b> | <b>31.560.686,49</b> | <b>33.966.697,22</b> | <b>146.119.289,21</b> |
| <b>Impacto orçamentário incremental (opioides fortes) (R\$)</b> | <b>12.242.347,69</b> | <b>14.450.401,77</b> | <b>16.691.734,03</b> | <b>18.966.726,04</b> | <b>21.275.763,28</b> | <b>83.626.972,81</b>  |

**Tabela 22. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 2, com a incorporação da fentanila.**

| Medicamento/ Ano  | 2022                 | 2023                 | 2024                 | 2025                 | 2016                 | Total                 |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Fentanila (R\$)</b>                                  | 37.467.014,41        | 44.048.095,49        | 50.728.303,80        | 57.508.775,71        | 64.390.659,20        | 254.142.848,62        |
| <b>Morfina (R\$)</b>                                    | 7.355.057,75         | 6.882.285,14         | 6.401.795,76         | 5.913.498,79         | 5.417.302,48         | 31.969.939,92         |
| <b>Metadona (R\$)</b>                                   | 1.210.519,92         | 1.132.709,43         | 1.053.628,89         | 973.263,34           | 891.597,70           | 5.261.719,28          |
| <b>Total (R\$)</b>                                      | <b>46.032.592,08</b> | <b>52.063.090,07</b> | <b>58.183.728,45</b> | <b>64.395.537,84</b> | <b>70.699.559,38</b> | <b>291.374.507,82</b> |
| <b>Impacto orçamentário incremental fentanila (R\$)</b> | <b>33.725.128,78</b> | <b>39.660.859,30</b> | <b>45.686.000,50</b> | <b>51.801.577,39</b> | <b>58.008.625,44</b> | <b>228.882.191,42</b> |

**Tabela 23. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 3, com a incorporação da buprenorfina.**

| Medicamento/ Ano   | 2022                 | 2023                 | 2024                 | 2025                 | 2016                 | Total                |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Buprenorfina (R\$)</b>                                  | 7.419.852,30         | 8.723.149,36         | 10.046.077,27        | 11.388.861,07        | 12.751.728,12        | 50.329.668,13        |
| <b>Morfina (R\$)</b>                                       | 7.355.057,75         | 6.882.285,14         | 6.401.795,76         | 5.913.498,79         | 5.417.302,48         | 31.969.939,92        |
| <b>Metadona (R\$)</b>                                      | 1.210.519,92         | 1.132.709,43         | 1.053.628,89         | 973.263,34           | 891.597,70           | 5.261.719,28         |
| <b>Total (R\$)</b>   | <b>15.985.429,97</b> | <b>16.738.143,94</b> | <b>17.501.501,92</b> | <b>18.275.623,20</b> | <b>19.060.628,30</b> | <b>87.561.327,33</b> |
| <b>Impacto orçamentário incremental buprenorfina (R\$)</b> | <b>3.677.966,68</b>  | <b>4.335.913,17</b>  | <b>5.003.773,97</b>  | <b>5.681.662,76</b>  | <b>6.369.694,35</b>  | <b>25.069.010,92</b> |



**Tabela 24. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo 4, com a incorporação da oxicodona.**

| Medicamento/ Ano  | 2022                 | 2023                 | 2024                 | 2025                 | 2016                 | Total                |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Oxicodona (R\$)</b>                                  | 14.710.115,50        | 17.293.947,28        | 19.916.697,92        | 22.578.813,55        | 25.280.744,91        | 99.780.319,16        |
| <b>Morfina (R\$)</b>                                    | 7.355.057,75         | 6.882.285,14         | 6.401.795,76         | 5.913.498,79         | 5.417.302,48         | 31.969.939,92        |
| <b>Metadona (R\$)</b>                                   | 1.210.519,92         | 1.132.709,43         | 1.053.628,89         | 973.263,34           | 891.597,70           | 5.261.719,28         |
| <b>Total (R\$)</b>                                      | 23.275.693,17        | 25.308.941,86        | 27.372.122,56        | 29.465.575,68        | 31.589.645,09        | 137.011.978,36       |
| <b>Impacto orçamentário incremental oxicodona (R\$)</b> | <b>10.968.229,87</b> | <b>12.906.711,09</b> | <b>14.874.394,62</b> | <b>16.871.615,23</b> | <b>18.898.711,14</b> | <b>74.519.661,96</b> |

## 6. LIMITAÇÕES

Tendo em vista as incertezas quanto à prevalência de dor crônica no Brasil foi utilizado na AIO os dados de demanda aferida de consumo dos opioides atualmente disponíveis pelo PCDT da Dor Crônica (morfina, codeína e metadona), consultada na base de dados SABELIS. No entanto, muito provavelmente pode existir uma parcela da população com dor crônica não atendida na atenção especializada no SUS que poderia passar a utilizar opioides fortes, por exemplo pessoas que já o utilizam na rede privada e migrariam para o SUS. Isso faria com que o impacto estivesse subestimado. No entanto, entendemos que com a utilização de dados epidemiológicos estes valores estariam superestimados e incertos, uma vez que os dados de prevalência de dor crônica no Brasil variam bastante, sendo que alguns estudos indicam a prevalência entre 29,3 e 73,3%<sup>409-411</sup>.

Outro ponto a ser considerado está relacionado aos valores de *market share* utilizados, que foram embasados no consumo de opioides em sete hospitais brasileiros, não precisamente para indicação de dor crônica, além de que estes dados podem não refletir a realidade do país como um todo.

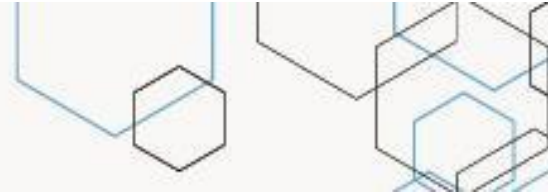
Esta análise considerou apenas os custos com a aquisição dos medicamentos citados, não sendo abordados os custos adicionais associados ao tratamento dos eventos adversos, custos relacionados à incapacidade devido a dor crônica, devido a ausência destes dados na literatura.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns pontos a serem considerados nesta avaliação são com relação ao impacto relevante da dor crônica sobre os pacientes e para os sistemas de saúde, devido à alta prevalência da doença e aos custos dos medicamentos, principalmente ao opioides; além da alta morbidade e mortalidade associada à prescrição de opioides.

Nesta análise de impacto orçamentário, considerando a demanda aferida de pacientes com dor crônica que utilizam a atenção especializada no SUS, a estimativa é que a incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina)

ao PCDT da Dor Crônica gere um gasto incremental de R\$ 12 milhões no primeiro ano e em torno de R\$ 84 milhões ao final de cinco anos. Caso fosse incorporada apenas a fentanila adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental de R\$ 34 milhões no primeiro ano e de R\$ 229 milhões ao final de cinco anos. Caso fosse incorporada apenas a buprenorfina adesivo transdérmico, estima-se um impacto incremental em torno de R\$ 4 milhões no primeiro ano e de aproximadamente R\$ 25 milhões ao final de cinco anos. Caso fosse incorporada apenas a oxicodona, estima-se um impacto incremental de de aproximadamente R\$ 11 milhões no primeiro ano e em torno de R\$ 75 milhões ao final de cinco anos. Apesar das limitações deste estudo, entendemos que os critérios adotados refletem as reais consequências da incorporação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) no SUS.

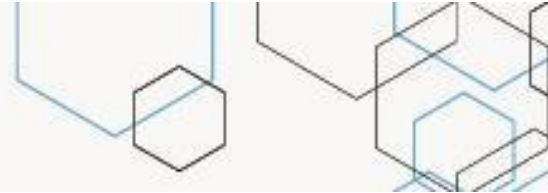


## ANEXO 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### **Avaliação Econômica** **Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica**

Brasília – DF

2021



## **1 APRESENTAÇÃO**

Este documento se refere à avaliação dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de pacientes com dor crônica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). O presente estudo foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em parceria com o Ministério da Saúde, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), com o objetivo de avaliar a custo-efetividade dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do SUS.

## **2 CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) comparado ao tratamento atualmente disponível no SUS para dor crônica, com metadona e morfina. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde <sup>412</sup>. Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica <sup>413</sup>, versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)* <sup>414</sup> (**Quadro 31**).

#### Quadro 31. Características da análise de custo-minimização de opioides fortes.

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Antecedentes e objetivos</b>    | <p>A dor crônica é um fenômeno complexo com inúmeros desafios para sua avaliação nos ECR e tratamento na prática clínica de rotina. Não é simplesmente uma extensão cronológica da dor aguda e requer diferentes abordagens diagnósticas e estratégias de tratamento. Um fator complicador é que na mesma condição clínica pode haver mecanismos de dor bastante diferentes entre os pacientes. Embora um determinado tratamento possa funcionar de maneira muito eficaz em um paciente, pode não funcionar em outro paciente com a mesma condição <sup>415-419</sup>. Devido à prevalência crescente de condições de dor crônica, os custos diretos e indiretos incorridos com o gerenciamento de eventos adversos relacionados ao uso de opioides à longo prazo provavelmente aumentarão consideravelmente com o tempo, contribuindo para a carga socioeconômica da dor crônica <sup>420</sup>.</p> <p>Para o tratamento da dor crônica são disponibilizados vários medicamentos no SUS (ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol, ibuprofeno, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, ácido valproico, codeína, morfina e metadona) obedecendo a um escalonamento por grau de dor, que seja adequado para cada paciente. O uso de opioides no contexto de dor crônica, não oncológica ou neuropática ainda é controverso <sup>421</sup>. Há outras opções de opioides fortes com indicação para o tratamento da dor crônica aprovadas pela ANVISA que não se encontra incorporada no SUS, como fentanila, oxicodona e buprenorfina. Desse modo, a presente análise teve o objetivo de estimar a relação de custo-efetividade destes medicamentos para o tratamento da dor crônica.</p> |
| <b>População-alvo</b>              | Pacientes com dor crônica de diferentes origens (neuropática, oncológica, musculoesquelética e não específica)  |
| <b>Tipo de avaliação econômica</b> | Custo-minimização   |
| <b>Perspectiva de análise</b>      | Sistema Único de Saúde  |
| <b>Comparadores</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Morfina: comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg</li> <li>- Metadona: comprimidos de 5 e 10 mg</li> </ul>   |
| <b>Horizonte temporal</b>          | Foi considerado o período de 12 meses de tratamento   |
| <b>Taxa de desconto</b>            | Não aplicado  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Escolha do desfecho de saúde</b>       | Custo do tratamento completo   |
| <b>Mensuração da efetividade</b>          | Não se aplica  |
| <b>Estimativa de recursos e custos</b>    | Custos diretos médicos, verificados no Banco de Preços em Saúde (BPS), na ausência de preços nesta base foi considerado os preços da base SIASG. Foram considerados os menores valores de compra públicas, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021.   |
| <b>Moeda, data dos preços e conversão</b> | Reais (R\$)  |
| <b>Modelo escolhido</b>                   | Não se aplica  |
| <b>Pressupostos</b>                       | Descritos em detalhes abaixo   |
| <b>Métodos analíticos</b>                 | Não se aplica  |
| <b>Parâmetros do estudo</b>               | Não se aplica  |
| <b>Custos e desfechos incrementais</b>    | Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.237,60; R\$ 8.235,84; R\$ 9.117,60 e R\$ 9.700,80 da fentanila em relação aos medicamentos oxicodona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Custos incrementais de R\$ 1.998,24; R\$ 2.880,00 e R\$ 3.463,20 da oxicodona em relação aos medicamentos buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. E custos incrementais de R\$ 881,76 e R\$ 1.464,96 da buprenorfina em relação aos medicamentos morfina e metadona, respectivamente. |

#### 4. MÉTODOS

##### - População-alvo

O estudo considerou indivíduos dor crônica, conforme o perfil de utilização dos medicamentos recomendados no PCDT da Dor Crônica, nos últimos três anos. Estes dados foram extraídos da base de dados SABELIS, que utiliza dados do DATASUS e do SIGTAP <sup>423</sup>.

##### - Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde.



#### - Comparadores

Os comparadores utilizados na análise de custo-minimização foram:

- Morfina: comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg
- Metadona: comprimidos de 5 e 10 mg

Foi utilizado apenas as apresentações de comprimido simples para morfina e metadona, pois representam 93% e 99% do consumo dentre todas as apresentações, de acordo com os dados extraídos da base de dados SABSIS (Sala Aberta de Situação em Saúde), com relação ao consumo destes medicamentos nos últimos três anos.

#### - Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido como 12 meses de tratamento para dor crônica.

#### - Taxa de desconto

Não aplicada, devido ao curto período de horizonte temporal adotado.

#### - Desfechos de saúde

Uma vez que a comparação é exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$).

Este desfecho foi adotado na análise de custo-minimização, devido aos resultados da meta-análise em rede realizada (descritos no Anexo 1), na qual as evidências disponíveis na literatura demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa quanto a eficácia e segurança, entre os opioides fortes (fentanila, oxicodona, buprenorfina) em relação aqueles já disponíveis no SUS (morfina e metadona).

#### - Eficácia

Conforme descrito acima, na meta-análise em rede realizada neste relatório os tratamentos com opioides fortes (fentanila, oxicodona, buprenorfina, morfina e metadona) demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa quanto à eficácia e segurança (em termos de eventos adversos graves), em relação às terapias avaliadas. Assim, considerou-se que os medicamentos avaliados apresentam mesma eficácia para o tratamento da dor crônica.

## - Estimativa de recursos e custos

Os custos dos medicamentos foram calculados considerando os dados extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) <sup>424</sup>, na ausência de preços nesta base foi considerado os preços da base SIASG (via BPS). Foram considerados os menores valores de compra públicas, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021. As quantidades unitárias de cada tratamento, foram calculadas de acordo com a dose média das posologias preconizadas nas respectivas bulas dos referidos medicamentos <sup>27,28,405,406</sup>. Para a fentanila adesivo transdérmico considerou-se a dose diária definida (DDD) estabelecida pela OMS, por não ter na bula uma dose média estabelecida <sup>407</sup>, conforme descrito na **Tabela 25**.

**Tabela 25. Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.**

| Medicamento, Apresentação   | Preço Unitário (Compras Públicas) [1] | Posologia [2]  | Custo Mensal/Paciente | Custo Anual/Paciente |
|---|---------------------------------------|--|-----------------------|----------------------|
| FENTANILA, APRESENTAÇÃO: 8,4 MG. Libera 1,2 mg/ dia. ADESIVO TRANSDÉRMICO | R\$ 85,58                             | ATC/DDD: 1,2 mg/ dia. Troca o adesivo a cada 3 dias. Consome 10 adesivos /mês  | R\$ 855,80            | R\$ 10.269,60        |
| OXICODONA 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 28        | R\$ 5,60                              | Dose inicial consiste em 10 mg a cada 12 horas, em seguida é ajustada. Considerou-se a dose média de 20mg a cada 12horas. Consumo mensal de 60comp de 20mg.  | R\$ 336,00            | R\$ 4.032,00         |
| BUPRENORFINA 10 MG ADES TRANSD CT ENV X 2                                 | R\$ 42,37                             | Dose inicial consiste no adesivo de 5mg por 7 dias, depois ajuste com tempo. Considerou-se a dose média de 10mg a cada 7 dias. Consumo mensal de 4 adesivos. | R\$ 169,48            | R\$ 2.033,76         |
| SULFATO DE MORFINA 30 MG COMPRIMIDO SIMPLES X 50                          | R\$ 0,96                              | Dose média de 100 mg/dia. Consumo mensal de 100 comprimidos.   | R\$ 96,00             | R\$ 1.152,00         |
| CLORIDRATO DE METADONA 10 MG COM CT BL AL AL X 20                         | R\$ 0,79                              | Dose média de 20mg/dia. Consumo mensal de 60 comprimidos.  | R\$ 47,40             | R\$ 568,80           |

[1] Menor preço de compras públicas na base BPS consultada no período entre 22/10/2019 a 22/04/2021. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

[2] Dose média definida como posologia das bulas dos medicamentos de referência avaliados, exceto para fentanila que foi considerada a dose diária definida (DDD) pela OMS. Disponível em: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N02A](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N02A)

## - Pressupostos

Foi realizada uma análise de custo-minimização, que pressupõe ausência de modelo analítico. O resultado da análise é expresso em valor monetário (R\$), calculado pela diferença do custo anual do tratamento com cada uma das alternativas avaliadas (fentanila, oxycodona e buprenorfina) e do custo com o tratamento disponível no SUS (morfina e metadona). Este tipo de análise é recomendado quando existem evidências de que não há diferença estatisticamente significativa entre as comparações avaliadas quanto a eficácia e segurança, necessitando apenas da comparação dos custos de cada intervenção para determinar a intervenção de menor custo <sup>412</sup>. Para esta análise foram adotados os seguintes pressupostos:

- Assumiu-se que a utilização de morfina e metadona ocorre predominantemente nas apresentações de comprimido simples, uma vez que representam 93% e 99% do consumo dentre todas as apresentações, respectivamente, de acordo com os dados do consumo destes medicamentos no SIGTAP.
- Assumiu-se que os pacientes concluíram seus tratamentos no período 12 meses.

## 5. RESULTADOS

### - Análise de custo-minimização

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos, são apresentados no **Quadro 32**. A partir destes, é possível concluir que o custo do tratamento com fentanila é mais caro comparado aos demais opioides fortes, na sequência oxycodona e buprenorfina, sendo que o tratamento com os opioides fortes é mais custoso do que o tratamento com metadona e morfina, na perspectiva do SUS. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.237,60; R\$ 8.235,84; R\$ 9.117,60 e R\$ 9.700,80 da fentanila em relação aos medicamentos oxycodona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Custos incrementais de R\$ 1.998,24; R\$ 2.880,00 e R\$ 3.463,20 da oxycodona em relação aos medicamentos buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. E custos incrementais de R\$ 881,76 e R\$ 1.464,96 da buprenorfina em relação aos medicamentos morfina e metadona, respectivamente.

**Quadro 32. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com opioides fortes (fentanila, oxycodona e buprenorfina) comparado à metadona e morfina.**

| Custo incremental/ paciente/ ano (análise de custo minimização) |                  |                     |                |                 |
|---|------------------|---------------------|----------------|-----------------|
| <b>FENTANILA</b>  | -R\$ 6.237,60    | -R\$ 8.235,84       | -R\$ 9.117,60  | -R\$ 9.700,80   |
| R\$ 6.237,60  | <b>OXICODONA</b> | -R\$ 1.998,24       | -R\$ 2.880,00  | -R\$ 3.463,20   |
| R\$ 8.235,84  | R\$ 1.998,24     | <b>BUPRENORFINA</b> | -R\$ 881,76    | -R\$ 1.464,96   |
| R\$ 9.117,60  | R\$ 2.880,00     | R\$ 881,76          | <b>MORFINA</b> | -R\$ 583,20     |
| R\$ 9.700,80  | R\$ 3.463,20     | R\$ 1.464,96        | R\$ 583,20     | <b>METADONA</b> |

Área branca refere-se ao custo incremental do medicamento da esquerda em relação ao da direita, para o tratamento de um paciente por ano. Área cinza refere-se à redução de custo do medicamento da direita em relação ao da esquerda, para o tratamento de um paciente por ano.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da análise de custo-minimização, avaliando ambos os esquemas terapêuticos com opioides fortes, mostrou que os custos incrementais anuais do tratamento com os opioides fortes são superiores aos do tratamento com metadona e morfina, na perspectiva do SUS. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 6.237,60; R\$ 8.235,84; R\$ 9.117,60 e R\$ 9.700,80 da fentanila em relação aos medicamentos oxycodona, buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. Custos incrementais de R\$ 1.998,24; R\$ 2.880,00 e R\$ 3.463,20 da oxycodona em relação aos medicamentos buprenorfina, morfina e metadona, respectivamente. E custos incrementais de R\$ 881,76 e R\$ 1.464,96 da buprenorfina em relação aos medicamentos morfina e metadona, respectivamente.

Como limitação deste estudo, destacamos que os custos envolvidos no tratamento da dor crônica para o SUS não é apenas o custo dos medicamentos em si, mas o monitoramento envolvido, bem como o potencial de eventos adversos e até de dependência.

Destaca-se a orientação da Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain, IASP*) quanto a eficácia da terapia com opioides de baixa dose em médio prazo em pacientes com dor crônica cuidadosamente selecionados e monitorados, o seu uso contínuo a longo prazo, a tolerância, dependência e outras adaptações comprometem a eficácia e a segurança destes medicamentos <sup>103</sup>.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Castro S de, Cavalcanti IL, Barrucand L, Pinto CI, Assad AR, Verçosa N. Implementing a chronic pain ambulatory care: preliminary results . Vol. 69, Revista Brasileira de Anestesiologia . scielo ; 2019. p. 227–32.
2. Alonso Monteiro Bezerra M, Hellwig N, da Rocha Castelar Pinheiro G, Souza Lopes C. Prevalence of chronic musculoskeletal conditions and associated factors in Brazilian adults – National Health Survey. BMC Public Health. 2018;18(1):287.
3. Silva LMH da, Zago MMF. O cuidado do paciente oncológico com dor crônica na ótica do enfermeiro . Vol. 9, Revista Latino-Americana de Enfermagem . scielo ; 2001. p. 44–9.
4. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Jun;32(3):371–86.
5. Teixeira EP, Mussi RF de F, Petroski EL, Munaro HLR, Figueiredo ACMG. Problema crônico de coluna/dor nas costas em população quilombolas de região baiana, nordeste brasileiro . Vol. 26, Fisioterapia e Pesquisa . scielo ; 2019. p. 85–90.
6. 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.
7. Mota PH dos S, Lima TA de, Berach FR, Schmitt ACB. Impacto da dor musculoesquelética na incapacidade funcional . Vol. 27, Fisioterapia e Pesquisa . scielo ; 2020. p. 85–92.
8. Desconsi MB, Bartz PT, Fiegenbaum TR, Candotti CT, Vieira A. Tratamento de pacientes com dor lombar crônica inespecífica por fisioterapeutas: um estudo transversal . Vol. 26, Fisioterapia e Pesquisa . scielo ; 2019. p. 15–21.
9. Romero DE, Muzy J, Maia L, Marques AP, Souza Júnior PRB de, Castanheira D. Desigualdades e fatores associados ao tratamento do problema crônico de coluna no Brasil . Vol. 24, Ciência & Saúde Coletiva . scielo ; 2019. p. 4211–26.
10. Zanuto EAC, Fernandes RA, Turi-Lynch BC, Castoldi RC, Morais LC de, Silva PVT da, et al. Chronic low back pain and physical activity among patients within the Brazilian National Health System: a cross-sectional study . Vol. 138, Sao Paulo Medical Journal . scielo ; 2020. p. 106–11.
11. Posso I de P, Palmeira CC de A, Vieira ÉB de M. Epidemiology of neuropathic pain . Vol. 17, Revista Dor . scielo ; 2016. p. 11–4.
12. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Prim. 2017 Feb;3:17002.
13. Udall M, Kudel I, Cappelleri JC, Sadosky A, King-Concialdi K, Parsons B, et al. Epidemiology of physician-diagnosed neuropathic pain in Brazil. J Pain Res. 2019;12:243–53.

14. Buchbinder R, Blyth FM, March LM, Brooks P, Woolf AD, Hoy DG. Placing the global burden of low back pain in context. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Oct;27(5):575–89.
15. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Shotwell M, Han X, McQueen K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Burden of Chronic Pain Without Clear Etiology in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Heterogeneous Data and a Proposal for New Assessment Methods. *Anesth Analg*. 2016 Sep;123(3):739–48.
16. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
17. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J pain*. 2012 Feb;6(1):11–6.
18. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi J V., Mattia C, Raffa RB. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: Os três “Ts” - titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). *Brazilian J Anesthesiol*. 2016 May;66(3):310–7.
19. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de AF e IE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico]. Brasília; 2020. 217 p.
20. Malec M, Shega JW. Pain management in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015 Mar;99(2):337–50.
21. Olivência SA, Barbosa LGM, Cunha MR da, Silva LJ da. Pharmacological treatment of chronic non-malignant pain among elderly persons: an integrative review . Vol. 21, *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* . scielo ; 2018. p. 372–81.
22. Gianni W, Madaio AR, Ceci M, Benincasa E, Conati G, Franchi F, et al. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic noncancer pain in the oldest old. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Apr;41(4):707–14.
23. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):421–30.
24. Uberall MA, Müller-Schwefe GHH. Low-dose 7-day transdermal buprenorphine in daily clinical practice - perceptions of elderly patients with moderate non-malignant chronic pain. *Curr Med Res Opin*. 2012 Oct;28(10):1585–95.
25. Guerriero F, Roberto A, Greco MT, Sgarlata C, Rollone M, Corli O. Long-term efficacy and safety of oxycodone-naloxone prolonged release in geriatric patients with moderate-to-severe chronic noncancer pain: a 52-week open-label extension phase study. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Apr;10:1515–23.
26. Lazzari M, Marcassa C, Natoli S, Carpenedo R, Caldarulo C, Silvi MB, et al. Switching to low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone from WHO-Step I drugs in elderly patients with chronic pain at high risk of early opioid discontinuation. *Clin Interv Aging*. 2016 May;11:641–9.
27. MUNDIPHARMA BRASIL PRODUTOS MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA. Bula de medicamento: Restiva® (buprenorfina) [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from:

- <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Restiva>
28. MUNDIPHARMA BRASIL PRODUTOS MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA. Bula de medicamento: Oxycotin® (oxicodona) [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=OXYCONTIN>
  29. Janssen-cilag Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento: Durogesic® D-Trans (fentanila). 2020.
  30. Janssen-Cilag. Durogesic® D-Trans (fentanila). 2020;
  31. INPI IN de PIM da E. Dispositivo para distribuição transdérmica por eletrotransporte fentanil e sufentanil [Internet]. Base de Dados do INPI. 2007 [cited 2020 Dec 22]. Available from: [https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1542100&SearchParameter=FENTANIL &Resumo=&Titulo=](https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1542100&SearchParameter=FENTANIL&Resumo=&Titulo=)
  32. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. *BMC Med*. 2010 Jan;8:8.
  33. World Health Organization. Achieving Balance n National Opioids Control Policy. Geneva; 2020.
  34. World Health Organization. Briefing Note: Access To Controlled Medications Programme. Geneva; 2008.
  35. Bekkering GE, Bala MM, Reid K, Kellen E, Harker J, Riemsma R, et al. Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):141–53.
  36. Geurts JW, Willems PC, Lockwood C, van Kleef M, Kleijnen J, Dirksen C. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. *Heal Expect an Int J public Particip Heal care Heal policy*. 2017 Dec;20(6):1201–17.
  37. Dyer O. WHO retracts opioid guidelines after accepting that industry had an influence. *BMJ*. 2020 Jan;368:m105.
  38. Marchetti Calônego MA, Sikandar S, Ferris FD, Moreira de Barros GA. Spread the Word: There Are Two Opioid Crises! *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1147–54.
  39. Berterame S, Erthal J, Thomas J, Fellner S, Vosse B, Clare P, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet (London, England)*. 2016 Apr;387(10028):1644–56.
  40. Garcia JBS, Lopez MPG, Barros GAM, Muñiz HGM, Olea MAOA, Bonilla P, et al. Latin American Pain Federation position paper on appropriate opioid use in pain management. Vol. 4, Pain reports. Federal University of Maranhao, São Luis, Brazil.; 2019. p. e730.
  41. Manjiani D, Paul DB, Kunnumpurath S, Kaye AD, Vadivelu N. Availability and utilization of opioids for pain management: global issues. *Ochsner J*. 2014;14(2):208–15.
  42. Krawczyk N, Greene MC, Zorzanelli R, Bastos FI. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009-2015. *Am J Public Health*. 2018/03/22. 2018 May;108(5):666–8.
  43. Seya M-J, Gelders SFAM, Achara OU, Milani B, Scholten WK. A first comparison between the consumption of and

- the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(1):6–18.
44. Barros GAM de, Calonego MAM, Mendes RF, Castro RAM, Faria JFG, Trivellato SA, et al. The use of analgesics and risk of self-medication in an urban population sample: cross-sectional study . Vol. 69, *Revista Brasileira de Anestesiologia . scielo* ; 2019. p. 529–36.
  45. Carr DB. “Care” Without Compassion-The Eighth Social Sin? *Pain Med.* 2016 Dec;17(12):2153–4.
  46. García CA, Santos Garcia JB, Rosario Berenguel Cook M Del, Colimon F, Flores Cantisani JA, Guerrero C, et al. Undertreatment of pain and low use of opioids in Latin America. *Pain Manag.* 2018 May;8(3):181–96.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. Simpson RW, Włodarczyk 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.
  51. 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. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L32434223&from=export>
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
56. 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.
  57. 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.
  58. 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;
  59. 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;
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Ueberall MA. Quality of life under oxycodone / naloxone , oxycodone , or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. 2016;39–51.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
67. Gordon A, Callaghan D, Spink D, Cloutier C, Dzungowski P, O’Mahony W, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther [Internet]*. 2010 May;32(5):844–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291810001426>
68. Katz NP, Mou J, Trudeau J, Xiang J, Vorsanger G, Orman C, et al. Development and preliminary validation of an integrated efficacy–tolerability composite measure for the evaluation of analgesics. *Pain [Internet]*. 2015 Jul;156(7):1357–65. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201507000-00023>
69. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thippawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS® hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: Results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther [Internet]*. 2007 May;29(5):874–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291807001452>
70. 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.
71. 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.
72. Busse JW, Douglas J, Chauhan TS, Kobeissi B, Blackmer J. Perceptions and Impact of the 2017 Canadian Guideline for Opioid Therapy and Chronic Noncancer Pain: A Cross-Sectional Study of Canadian Physicians. Enax-Krumova EK, editor. *Pain Res Manag*. 2020;2020:8380171.
73. Pearson AC, Moman RN, Moeschler SM, Eldrige JS, Hooten WM. Provider confidence in opioid prescribing and chronic pain management: results of the Opioid Therapy Provider Survey. *J Pain Res*. 2017;10:1395–400.
74. Elwyn G, Edwards A, Gwyn R, Grol R. Towards a feasible model for shared decision making: focus group study with general practice registrars. *BMJ*. 1999 Sep;319(7212):753–6.
75. Barlow T, Griffin D, Barlow D, Realpe A. Patients’ decision making in total knee arthroplasty: a systematic review of qualitative research. *Bone Joint Res*. 2015 Oct;4(10):163–9.
76. Albrecht G, Hoogstraten J. Satisfaction as a determinant of compliance. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998 Apr;26(2):139–46.
77. Diretoria Colegiada/ ANVISA. RDC N° 404, DE 21 DE JULHO DE 2020. Brasília; 2020.
78. Medical Officer of Health. Toronto Overdose Action Plan: Status Report 2018. Toronto; 2018.
79. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016.

- JAMA. 2016 Apr;315(15):1624–45.
80. NICE NI for H and C excellence. Chronic pain: assessment and management In development [GID-NG10069]. 2021; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10069/documents>
  81. NICE NI for H and C excellence. Medicines optimisation in chronic pain. Key therapeutic topic [KTT21] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt21>
  82. CADTH CA for D and T in H. Buprenorphine transdermal patch [Internet]. 2011. Available from: <https://www.cadth.ca/buprenorphine-transdermal-patch-S0233>
  83. CADTH CA for D and T in H. Buprenorphine hydrochloride | CADTH.ca [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/buprenorphine-hydrochloride>
  84. CADTH CA for D and T in H. Buprenorfina [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.cadth.ca/buprenorphine>
  85. CADTH CA for D and T in H. FENTANYL [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>
  86. CADTH CA for D and T in H. Oxycodone. 2021; Available from: <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>
  87. PBAC PBAC. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents by Product [Internet]. 2021. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#O>
  88. SMC SMC. Buprenorphine transdermal patch (Butec) [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/buprenorphine-transdermal-patch-butec-fullsubmission-121317/>
  89. SMC SMC. Buprenorphine [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=buprenorphine&from=&to=>
  90. SMC SMC. Fentanyl [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=fentanyl>
  91. SMC SMC. Oxycodone [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=oxycodone&from=&to=>
  92. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [Internet]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>
  93. European Medicines Agency [Internet]. [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>
  94. U S Food and Drug Administration [Internet]. [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/>
  95. Braeburn Pharmaceuticals. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Enriched-Enrollment

- Withdrawal, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Long-Acting Subcutaneous Injectable Depot of Buprenorphine (CAM2038) in Subjects With Moderate to Severe . [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02946073>
96. Regeneron Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Multi-dose, Placebo-controlled Phase 2/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fasinumab in Patients With Moderate to Severe Chronic Low Back Pain [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620020>
97. Regeneron Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fasinumab in Patients With Moderate-to-Severe Chronic Low Back Pain and Osteoarthritis of the Hip or Knee [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03285646>
98. Dakin P, Kivitz AJ, Gimbel JS, Skrepnik N, DiMartino SJ, Emeremni CA et al. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(4):509–17.
99. Pfizer. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB (PF-04383119) IN SUBJECTS WITH CANCER PAIN PREDOMINANTLY DUE TO BONE METASTASIS RECEIVING BACKGR. 2021; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609828>
100. Pfizer. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE HIP OR KNEE [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. 2019; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709486>
101. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Available from: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
102. Sorrento Therapeutics I. A Phase 3 Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intra-articular Administration of Resiniferatoxin Versus Placebo for the Treatment of Moderate to Severe Pain Due to Osteoarthritis of the Knee [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044742>
103. IASP IA for the S of P. IASP Statement on Opioids [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 27]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194>
104. Bicca C, Ramos F, Campos V, Assis F, Pulchinelli Jr A. Abuso e Dependência dos Opióides e Opiáceos. *Assoc Bras Psiquiatr*. 2012;1–30.
105. Nusbaum L, Natour J, Ferraz MB, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire - Brazil Roland-Morris. *Brazilian J Med Biol Res*. 2001;
106. WARE JE, KOSINSKI M, KELLER SD. A 12-Item Short-Form Health Survey. *Med Care*. 1996;

107. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
108. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synth Methods*. 2019 Dec;10(4):569–81.
109. 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://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392497000821>
110. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Chen Y, O'Brien T, Le B, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res* [Internet]. 2017 Aug;Volume 10:1963–72. Available from: <https://www.dovepress.com/transdermal-buprenorphine-and-fentanyl-patches-in-cancer-pain-a-network-peer-reviewed-article-JPR>
111. Aiyer R, Gulati A, Gungor S, Bhatia A, Mehta N. Treatment of Chronic Pain With Various Buprenorphine Formulations. *Anesth Analg* [Internet]. 2018 Aug;127(2):529–38. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-201808000-00036>
112. Alford DP. Chronic Back Pain With Possible Prescription Opioid Misuse. *JAMA* [Internet]. 2013 Mar 6;309(9):919. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.522>
113. Alharbi GS, Chen L, Knaggs R. 1004. Efficacy of Anticonvulsant, Antidepressant and Opioid in Treating Neuropathic Pain – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;
114. Alonso-Babarro A. Opioid analgesic therapy in cancer pain management. *Rev Med Fam y Comunitaria*. 2003;
115. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pr*. 2002;51(2):121–8.
116. Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Oct 13; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006380.pub3>
117. Andersen C, Jespersen L. Egalet® morphine, a once-a-day abuse resistant opioid analgesics: a double-blind, randomized, cross-over efficacy study in cancer patients. *J Pain* [Internet]. 2009 Apr;10(4):S36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009001655>
118. Arai T, Kashimoto Y, Ukyo Y, Tominaga Y, Imanaka K. Two placebo-controlled, randomized withdrawal studies to evaluate the fentanyl 1 day patch in opioid-naïve patients with chronic pain. *Curr Med Res Opin*. 2015 Dec;31(12):2207–18.
119. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*

- [Internet]. 1988 Apr;33(1):11–23. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-198804000-00003>
120. Arthur AO, Mushtaq N, Mumma S, Thomas SH. Fentanyl buccal tablet versus oral oxycodone for Emergency Department treatment of musculoskeletal pain. *J Emerg Med Trauma Acute Care* [Internet]. 2015 Jan;2015(1):6. Available from: <http://www.qscience.com/doi/10.5339/jemtac.2015.6>
121. Ashaye T, Hounscome N, Carnes D, Taylor SJ, Homer K, Eldridge S, et al. Opioid prescribing for chronic musculoskeletal pain in UK primary care: results from a cohort analysis of the COPERS trial. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jun;8(6):e019491. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-019491>
122. Ashburn M, Slevin K, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet vs oxycodone immediate-release for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain: patient disposition and dose titration. *J Pain*. 2010 Apr;11(4):S49.
123. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 18];112(3):693–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304148/>
124. Ashworth J, Kuperwasser B, Etropolski M, Lange B, Lange R, Häufel T. 334 ASSESSMENT OF OPIOID WITHDRAWAL IN PATIENTS TREATED WITH TAPENTADOL PROLONGED RELEASE DURING AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2010 Oct;18:S148. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458410603615>
125. Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2009;52(2):124–41. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50470671&from=export>
126. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2007 Aug;15(8):957–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458407000660>
127. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Oct 11; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011108.pub2>
128. Baron R, Jansen J, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Müller M, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release ( <sc>PR</sc> ) Compared with Oxycodone/Naloxone <sc>PR</sc> in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label,. *Pain Pract* [Internet]. 2016 Jun 11;16(5):600–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/papr.12361>

129. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Feb 19];16(5):580–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095455/>
130. Besova N, Gorbounova V, Saltanov A, Zarouk V. Results of the clinical trial of transdermal therapeutic system-fentanyl in strong opioid pre-treated adult patients with cancer-related pain. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2000;
131. Binder A, R B, A S, J H, S H, D F, et al. Safety/tolerability of tapentadol prolonged release (pr) versus oxycodone/naloxone pr for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Pain Pract* [Internet]. 2014 May;14:1–133. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12201>
132. Binsfeld H, Szczepanski L, Waechter S, Richarz U, Sabatowski R. A Randomized Study to Demonstrate Noninferiority of Once-Daily OROS® Hydromorphone with Twice-Daily Sustained-Release Oxycodone for Moderate to Severe Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract* [Internet]. 2010 Sep;10(5):404–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2009.00342.x>
133. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* [Internet]. 2007 Feb;11(2):125–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2006.02.013>
134. Blagden M, Hafer J, Duerr H, Hopp M, Bosse B. Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 Dec 23;26(12):1792–801. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12463>
135. Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin* [Internet]. 2003 Jun 5;15(2):193–202. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1163/156856903321579334>
136. Boland JW, Ziegler L, Boland EG, McDermid K, Bennett MI. Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. *Pain* [Internet]. 2015 Nov;156(11):2152–63. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201511000-00008>
137. Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott J, Suarez-Almazor. A randomized, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1996 May;14(5):1713–7. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.5.1713>
138. 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* [Internet]. 2004 Jan 1;22(1):185–92. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.03.172>
139. Buynak R, Shapiro D, Okamoto A, Van Hove I, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol ER for chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *J Pain* [Internet]. 2009 Apr;10(4):S50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009003174>
140. Buynak R, Shapiro D, Okamoto A, Lange C, Etropolski M. Efficacy, safety, and gastrointestinal tolerability of tapentadol ER in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study of patients with chronic low back pain. *J Pain* [Internet]. 2009 Apr;10(4):S48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009002132>
141. Buynak R, Etropolski M, Lange B, Shapiro DY, Okamoto A, Steup A, et al. Dose stability of tapentadol er for the relief of chronic low back pain: Results of a randomized, active- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;60:1494. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70373446&from=export>
142. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial - PubMed. *J Rheumatol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Feb 19];26(4):862–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10229408/>
143. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* [Internet]. 2011 Jul 27;25(5):402–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216310392102>
144. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag* [Internet]. 2018 Sep;8(5):327–39. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt-2018-0027>
145. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Aug 27; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004959.pub4>
146. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids Compared With Placebo or Other Treatments for Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2014 Apr;39(7):556–63. Available from: <http://journals.lww.com/00007632-201404010-00010>
147. Chaudhuri KR, Rascol O, Martinez-Martin P, Lomax M, Decesare J, Hopp M, et al. Prolonged release oxycodone/naloxone (OXN PR) for the treatment of severe Parkinson’s disease (PD)-related pain: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2015;22. Available from:



- [https://www.researchgate.net/publication/292762050\\_Prolonged\\_release\\_oxycodonenaloxone\\_OXN\\_PR\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_severe\\_Parkinson's\\_disease\\_PD-related\\_pain\\_a\\_double-blind\\_randomised\\_placebo-controlled\\_study](https://www.researchgate.net/publication/292762050_Prolonged_release_oxycodonenaloxone_OXN_PR_for_the_treatment_of_severe_Parkinson's_disease_PD-related_pain_a_double-blind_randomised_placebo-controlled_study)
148. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):488–93.
  149. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2003 Nov;26(5):1026–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392403004056>
  150. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GLA, Richarz U, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004 Sep 22;20(9):1419–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079904X2114>
  151. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M PR. Irruptive pain in cancer: a randomized comparative trial of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) versus immediate-release morphine sulphate (MSIR®) | Cochrane Library. *Rev la Soc Esp del dolor* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 23];9(5):306–16. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00443669/full>
  152. 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* [Internet]. 2017 May 22; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011669.pub2>
  153. Cooper TE, Fisher E, Gray AL, Krane E, Sethna N, van Tilburg M AL, et al. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jul 26; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012538.pub2>
  154. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV ‘real life’ trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* [Internet]. 2016 Jun;27(6):1107–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419356352>
  155. Corli O, Roberto A, Corsi N, Galli F, Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 Jun 24;27(6):2321–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-018-4485-6>
  156. Costa BR da, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Sep 17; Available from:

- <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003115.pub4>
157. Cote J, Montgomery L. Sublingual Buprenorphine as an Analgesic in Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain Med* [Internet]. 2014 Jul;15(7):1171–8. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12386>
158. Davies. The efficacy of opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: A network meta-analysis. *Palliat Med* [Internet]. 2012 Jun 14;26(4):384–674. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269216312446391?journalCode=pmja>
159. Deandrea S, Corli O, Moschetti I AG. Managing severe cancer pain: the role of transdermal buprenorphine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2009 Sep;707. Available from: <http://www.dovepress.com/managing-severe-cancer-pain-the-role-of-transdermal-buprenorphine-a-sy-peer-reviewed-article-TCRM>
160. Deeks ED. Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. *Drugs* [Internet]. 2018 Nov 23;78(17):1805–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-1007-2>
161. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Oct 11; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011605.pub2>
162. Deshpande A, Furlan AD, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. In: Deshpande A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004959.pub3>
163. Dühmke R, Cornblath D, Hollingshead J. Tramadol for neuropathic pain. In: Dühmke RM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003726.pub2>
164. Dunlop R, Bennett KC. Pain management for sickle cell disease in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Apr 7; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003350.pub3>
165. Edelsberg J, Lord C, Oster G. Systematic review of data from randomized controlled trials on the efficacy, safety and tolerability of drugs used to treat painful diabetic neuropathy. *J Pain Manag*. 2011;4(4).
166. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy, Safety, and Tolerability Data from Randomized Controlled Trials of Drugs Used to Treat Postherpetic Neuralgia. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011 Dec 15;45(12):1483–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1P777>
167. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin. *JAMA* [Internet]. 2005 Jun 22;293(24):3043. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.24.3043>

168. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* [Internet]. 2006 Nov;10(8):667–667. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2005.10.007>
169. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct 30; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012509.pub2>
170. Elsayem AF, Bain KT, Palmer JL, Bearden J, Fisch M. A randomized comparison of oral methadone as a “first-switch” opioid versus opioid switching between sustained-release morphine and oxycodone for oncology outpatients with pain management problems. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 May 20;28(15\_suppl):TPS324–TPS324. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.tps324](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.tps324)
171. Etropolski M, Lange B, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Steup A, et al. 328 EFFICACY AND SAFETY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE VERSUS OXYCODONE CONTROLLED RELEASE IN OPIOID-NAIVE AND OPIOID-EXPERIENCED PATIENTS WITH CHRONIC PAIN ASSOCIATED WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2009 Sep;17:S175. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458409603502>
172. Etropolski M, Rauschkolb-Löffler C, Shapiro D, Okamoto A, Lange C. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study of tapentadol ER for chronic low back pain: analysis of efficacy endpoint sensitivity. *J Pain* [Internet]. 2009 Apr;10(4):S51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659000900323X>
173. Etropolski MS, Shapiro DY, Leslie H, Okamoto A, Hove I, Lange C, et al. 707 ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE (ER) FOR CHRONIC LOW BACK PAIN BASED ON PRIOR OPIOID EXPERIENCE. *Eur J Pain* [Internet]. 2009 Sep 12;13(S1):S203-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1090-3801%2809%2960710-2>
174. Etropolski M. 15A Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus Oxycodone Controlled Release (CR) In Opioid-Naive and Opioid-Experienced Patients with Chronic Pain Associated with Osteoarthritis of the Knee. *Pain Res Manag*. 2010;15(2):73–113.
175. Etropolski M, Kuperwasser B, Flügel M, Häufel T, Lange B, Rauschkolb C, et al. Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Moderate to Severe Chronic Osteoarthritis or Low Back Pain Management: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* [Internet]. 2014 Jun 2;31(6):604–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-014-0128-6>
176. Evans HC, Easthope SE. Transdermal Buprenorphine. *Drugs* [Internet]. 2003;63(19):1999–2010. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-200363190-00003>

177. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* [Internet]. 2011 Jul 27;25(5):597–603. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216310392101>
178. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al. Efficacy and Safety of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared with Immediate-Release Morphine Sulfate Tablets in the Treatment of Breakthrough Cancer Pain: A Multicenter, Randomized, Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Multiple-Crossover Study. *J Support Oncol* [Internet]. 2011 Nov;9(6):224–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544679411001819>
179. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1998 Apr 15;90(8):611–6. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/90.8.611>
180. Farrar JT, Polomano RC, Berlin JA, Strom BL. A Comparison of Change in the 0–10 Numeric Rating Scale to a Pain Relief Scale and Global Medication Performance Scale in a Short-term Clinical Trial of Breakthrough Pain Intensity. *Anesthesiology* [Internet]. 2010 Jun 1;112(6):1464–72. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/112/6/1464/10300/A-Comparison-of-Change-in-the-010-Numeric-Rating>
181. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Feb;14(2):162–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214702510>
182. Fishman MA, Kim PS. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2018 Dec 5;22(12):83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-018-0732-2>
183. Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffecker L, et al. Patient Outcomes in Dose Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 Aug 1;167(3):181. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M17-0598>
184. Friedmann, PhD, MD N, Klutzaritz, BS V, Webster, MD L. Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy®) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *J Opioid Manag* [Internet]. 2011 May 1;7(3):193–202. Available from: [https://articleworks.cadmus.com/buy?c=408461&url\\_back=http%3A%2F%2Fpnpcsw.pnpco.com%2Fcadmus%2Ftestvol.asp?journal=jom%26year=2011&url=http%3A%2F%2Fpnpcsw.pnpco.com%2Fcadmus%2Fpdfs%2Fjom%2F2011%2F05\\_06%2FJOM\\_7-3-02-Friedmann.pdf&title=Efficacy+and+safety+](https://articleworks.cadmus.com/buy?c=408461&url_back=http%3A%2F%2Fpnpcsw.pnpco.com%2Fcadmus%2Ftestvol.asp?journal=jom%26year=2011&url=http%3A%2F%2Fpnpcsw.pnpco.com%2Fcadmus%2Fpdfs%2Fjom%2F2011%2F05_06%2FJOM_7-3-02-Friedmann.pdf&title=Efficacy+and+safety+)
185. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-Based Treatment of Opiate Addiction with a Sublingual-Tablet Formulation of Buprenorphine and Naloxone. *N Engl J Med* [Internet]. 2003

- Sep 4;349(10):949–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022164>
186. Furlan AD. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2006 May 23;174(11):1589–94. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.051528>
187. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jul 28; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010692.pub3>
188. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Sep 1; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012329>
189. Gehling M, Hermann B, Tryba M. Meta-analysis of dropout rates in randomized controlled clinical trials. *Der Schmerz* [Internet]. 2011 Jun 27;25(3):296–305. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00482-011-1057-9>
190. Gimbel J, Spierings ELH, Katz N, Xiang Q, Tzanis E, Finn A. Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-experienced patients with moderate to severe chronic low back pain: results of a phase 3, enriched enrollment, randomized withdrawal study. *Pain* [Internet]. 2016 Nov 18;157(11):2517–26. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201611000-00017>
191. Gombert-Handoko KB. A Randomized, Placebo-controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-treated Patients With Cancer. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Nov;36(11):1704. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291814003877>
192. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic Challenges in Cancer Pain Management: A Systematic Review of Methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2014 Sep 7;28(3):197–205. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15360288.2014.938883>
193. Griebeler ML, Tsapas A, Brito JP, Wang Z, Phung OJ, Montori VM, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis (Protocol). *Syst Rev* [Internet]. 2012 Dec 2;1(1):61. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-1-61>
194. Grond S, Kuperwasser B, McCann B, Etropolski M, Lange R, Lange B et al. Long-term safety and gastrointestinal tolerability of tapentadol extended release or oxycodone controlled release in patients with chronic low back or osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1495.
195. Grond S, Kuperwasser B, McCann B, Etropolski M, Lange R, Lange B, et al. 342 DOSE STABILITY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE AND OXYCODONE CONTROLLED RELEASE IN A ONE-YEAR, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3 SAFETY TRIAL IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK OR OSTEOARTHRITIS PAIN. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2009 Sep;17:S181–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458409603642>

196. Guo K-K, Deng C-Q, Lu G-J, Zhao G-L. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2018 Dec 24 [cited 2021 Feb 22];18(1):132. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0583-8>
197. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
198. Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 Jun 1;26(6):1505–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2010.484723>
199. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* [Internet]. 2008 Aug;12(6):804–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2007.12.010>
200. Hanna M, Thipphawong J. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* [Internet]. 2008 Oct 31 [cited 2021 Feb 19];7(1):17. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1472-684X/7/17>
201. Hanna V, Senderovich H. Methadone in Pain Management: A Systematic Review. *Journal of Pain*. Churchill Livingstone Inc.; 2020.
202. Haroutounian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Nov 14; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008025.pub2>
203. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SMJ, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Sep;65:121–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916323012>
204. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ P V. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain - PubMed. *Pain Physician* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 23];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21587327/>
205. Hempenstall K, Nurmiikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic Therapy in Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. Woolf CJ, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2005 Jul 26;2(7):e164. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020164>
206. Hitzeman N, Athale N. Opioids for Osteoarthritis of the Knee or Hip. *Am Fam Physician*. 2010 May 1;81(9):1094.
207. Husebo BS, Achterberg W, Flo E. Identifying and Managing Pain in People with Alzheimer's Disease and Other Types of Dementia: A Systematic Review. *CNS Drugs* [Internet]. 2016 Jun 30;30(6):481–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-016-0342-7>
208. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Ide A, Kakurai Y. A randomized, double-blind study of hydromorphone

- hydrochloride extended-release tablets versus oxycodone hydrochloride extended-release tablets for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients (EXHEAL: a Phase III study of Extended-releas. *J Pain Res* [Internet]. 2017 Aug;Volume 10:1953–62. Available from: <https://www.dovepress.com/a-randomized-double-blind-study-of-hydromorphone-hydrochloride-extende-peer-reviewed-article-JPR>
209. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Takahashi H, Uemori M. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydromorphone hydrochloride immediate-release tablets versus oxycodone hydrochloride immediate-release powder for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1;48(6):542–7. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/48/6/542/4969217>
210. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid Therapy for Chronic Noncancer Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 1998 Dec;23(23):2591–600. Available from: <http://journals.lww.com/00007632-199812010-00014>
211. Jamison RN, Edwards RR, Liu X, Ross EL, Michna E, Warnick M, et al. Relationship of Negative Affect and Outcome of an Opioid Therapy Trial Among Low Back Pain Patients. *Pain Pract* [Internet]. 2013 Mar;13(3):173–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2012.00575.x>
212. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of Rapid-Onset Oral Fentanyl Formulations vs. Oral Morphine for Cancer-Related Breakthrough Pain: A meta-analysis of comparative trials [Internet]. Vol. 46, *Journal of Pain and Symptom Management*. *J Pain Symptom Manage*; 2013 [cited 2021 Feb 19]. p. 573–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23380337/>
213. Kalso E, Edwards JE, Moore AR, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* [Internet]. 2004 Dec;112(3):372–80. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200412000-00018>
214. Katz N, Hale M, Morris D, Stauffer J. Morphine Sulfate and Naltrexone Hydrochloride Extended Release Capsules in Patients with Chronic Osteoarthritis Pain. *Postgrad Med* [Internet]. 2010 Jul 13;122(4):112–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2010.07.2179>
215. Kavanagh S, Ashworth J, Lange B, Etropolski M, Van Hove I, Rauschkolb C. PMS4 EUROQOL-5 DIMENSION HEALTH STATUS QUESTIONNAIRE RESULTS FROM A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED PHASE 3 STUDY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE (ER) FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC OSTEOARTHRITIS KNEE PAIN. *Value Heal* [Internet]. 2009 Oct;12(7):A433–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510751445>
216. Kavanagh S, Lange B, Ashworth J, Etropolski M, McNeill M, Rauschkolb C. PSY8 TAPENTADOL EXTENDED RELEASE (ER) FOR CHRONIC LOW BACK PAIN: RESULTS OF EUROQOL-5 DIMENSION (EQ-5D) AND SHORT FORM-36 (SF-36) HEALTH STATUS QUESTIONNAIRES. *Value Heal* [Internet]. 2009 Oct;12(7):A376. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510748518>

217. Kavanagh S, Kwong WJ, Hammond GC, Nelson W, Upmalis D, Yang M. Pain Relief and Tolerability Balance of Immediate Release Tapentadol or Oxycodone Treatment for Patients with Moderate to Severe Osteoarthritis or Low Back Pain. *Pain Med* [Internet]. 2012 Sep 1;13(9):1110–20. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2012.01454.x>
218. Kawamata M, Iseki M, Kawakami M, Yabuki S, Sasaki T, Ishida M, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone for the management of moderate-to-severe chronic low back pain in Japan: results of an enriched enrollment randomized withdrawal study followed by an open-label extension study. *J Pain Res* [Internet]. 2019 Jan;Volume 12:363–75. Available from: <https://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-of-controlled-release-oxycodone-for-the-management-peer-reviewed-article-JPR>
219. Kelly K, Greene A, Kuperwasser B, McCann B, Lange B, Steup A et al. Effects of tapentadol extended release on the western ontario and mcmaster universities osteoarthritis index (WOMAC) and pain intensity in patients with chronic osteoarthritis pain: Results of a randomized, phase 3, active- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009; Available from: <https://www.epistemonikos.org/es/documents/4504efa65f30bedbd8dec574ff8379b4cbe5a52e>
220. Kelly K, Kuperwasser B, Okamoto A, Hove I Van, Häufel T, Rauschkolb-Löffler, et al. EFFICACY AND GASTROINTESTINAL TOLERABILITY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE IN A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED STUDY IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC OSTEOARTHRITIS KNEE PAIN: PB245. *Pain Pract*. 2009;9:161–162.
221. Kelly K, Etroldki M, Kuperwasser B, Okamoto A. Similar analgesic effect and improved tolerability of tapentadol extended release (ER) versus oxycodone controlled release (CR) for treatment of chronic osteoarthritis (OA) knee pain: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Rheumatology* [Internet]. 2010;49:179–179. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/278348819\\_Similar\\_analgesic\\_effect\\_and\\_improved\\_tolerability\\_of\\_tapentadol\\_extended\\_release\\_ER\\_versus\\_oxycodone\\_controlled\\_release\\_CR\\_for\\_treatment\\_of\\_chronic\\_osteoarthritis\\_OA\\_knee\\_pain\\_results\\_from\\_a\\_randomiz](https://www.researchgate.net/publication/278348819_Similar_analgesic_effect_and_improved_tolerability_of_tapentadol_extended_release_ER_versus_oxycodone_controlled_release_CR_for_treatment_of_chronic_osteoarthritis_OA_knee_pain_results_from_a_randomiz)
222. Khadem T, Stevens V. Therapeutic Options for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2013 Aug 31;27(3):268–83. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15360288.2013.816408>
223. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* [Internet]. 2011;25(5):525–52. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L362061998&from=export>
224. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat*



- Med [Internet]. 2011 Jul 27;25(5):454–70. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311401948>
225. Kopecky E, O'Connor M, Varanasi R, Saim S, Fleming A. (445) Efficacy and safety of oxycodone DETERx: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Pain* [Internet]. 2015 Apr;16(4):S87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015004022>
226. Kosugi T, Hamada S, Takigawa C, Shinozaki K, Kunikane H, Goto F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jun;47(6):990–1000.
227. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH, Burton AW, Toro MP, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain - PubMed. *Pain Physician* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 19];15(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786461/>
228. 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.
229. Kress H. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release (ER) for the management of moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(1).
230. Kuperwasser B, Häufel T, Kelly K, Etropolski M, Laschewski F, Okamoto A, et al. 334 INCIDENCE AND SEVERITY OF GASTROINTESTINAL TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS IN PATIENTS TREATED WITH TAPENTADOL EXTENDED RELEASE (ER) OR OXYCODONE CONTROLLED RELEASE (CR) FOR RELIEF OF CHRONIC OSTEOARTHRITIS KNEE PAIN. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2009 Sep;17:S178. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458409603563>
231. Kuperwasser B, Lange R, McCann B, Greene A, Etropolski M, Lange B, et al. 337 EVALUATION OF LONG-TERM TREATMENT WITH TAPENTADOL EXTENDED RELEASE AND OXYCODONE CONTROLLED RELEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK OR OSTEOARTHRITIS PAIN: RESULTS FROM PATIENT AND PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENTS AND THE EUROQOL 5 DIMENSION QUESTIONNAIRE. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2009 Sep;17:S179. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063458409603502>
232. Kurita G, Kaasa S SP. Abstracts of the 2010 International MASCC/ISOO Symposium: A systematic review on efficacy and side effects of spinal opioids in cancer. *Support Care Cancer* [Internet]. 2010 Jun 20;18(S3):67–220. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-010-0891-0>
233. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017 Aug 3;33(8):1413–22.

234. Lange B, Sohns M, Tempero J, Elling C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018 Dec 2;34(12):2113–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1520085>
235. Lee K-H, Kang J-H, Oh H-S, Choi M-K, Shim B-Y, Eum Y-J, et al. Intravenous oxycodone versus intravenous morphine in cancer pain: A randomized, open-label, parallel-group, active-control study. *Pain Res Manag* [Internet]. 2017;2017. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628275684&from=export>
236. Lee K, Ganta N, Horton J, Chai E. Evidence for Morphine or Hydromorphone-Induced Neurotoxicity in Renal Impairment: A Systematic Review (S705). *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2017 Feb;53(2):412. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392416310545>
237. Leppert W, Ahmedzai SH, Uhl R, Kremers W, Hopp M. F612 LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF THE FIXED COMBINATION OXYCODONE AND NALOXONE PROLONGED RELEASE (PR) IN PATIENTS WITH CHRONIC CANCER PAIN. *Eur J Pain Suppl* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2021 Feb 18];5(1):172. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1754320711705922>
238. Leri F. Co-administration of opioid agonists and antagonists in addiction and pain medicine. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 Jun 12;9(8):1387–96. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.9.8.1387>
239. Leslie H et al. Tapentadol ER for Chronic Low Back Pain: Brief Pain Inventory (BPI) Results. *Ann Neurol*. 2009;66.
240. Liu WC, Zheng ZX, Tan KH, Meredith GJ. Multidimensional Treatment of Cancer Pain. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2017 Feb 20;19(2):10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-017-0570-0>
241. Liu Y, Wu J, Tang Y, Tang Y, Fei W, Liang X. Multiple Treatment Meta-Analysis of Intra-Articular Injection for Temporomandibular Osteoarthritis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020 Mar;78(3):373.e1-373.e18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.10.016>
242. Löwenstein O, Airaksinen O, Krain B, Uhl R, Kremers W, Hopp M. F214 EFFICACY AND SAFETY OF OXYCODONE AND NALOXONE PROLONGED-RELEASE (PR) IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PAIN DUE TO OSTEOARTHRITIS. *Eur J Pain Suppl* [Internet]. 2011 Sep;5(S1):128–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S1754-3207%2811%2970439-4>
243. Lyseng-Williamson KA. Fentanyl pectin nasal spray: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs* [Internet]. 2011;25(6):511–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21649451/>
244. Ma H, Liu Y, Huang L, Zeng X-T, Jin S-H, Yue G-J, et al. The Adverse Events of Oxycodone in Cancer-Related Pain.

- Medicine (Baltimore) [Internet]. 2016 Apr;95(15):e3341. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-201604120-00051>
245. Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain - Results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). Pain [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 18];97(3):223–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12044619/>
246. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, et al. A Systematic Review of Randomized Trials of Long-Term Opioid Management for Chronic Non-Cancer Pain. Pain Physician. 2011;14:91–121.
247. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Annals of Internal Medicine Review Systematic Review : Opioid Treatment for Chronic Back Pain : Prevalence , Efficacy , and Association with Addiction. Ann Intern Med. 2007;146:116–27.
248. Mathieson S, Kasch R, Maher CG, Zambelli Pinto R, McLachlan AJ, Koes BW, et al. Combination Drug Therapy for the Management of Low Back Pain and Sciatica: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain [Internet]. 2019 Jan;20(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.06.005>
249. Mathieson S, Maher C, Ferreira G, Hamilton M, Jansen J, McLachlan A, et al. Patient and clinician interventions for opioid analgesic deprescribing in chronic non-cancer pain: a systematic review. In: Oral Presentations [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd; 2019. p. A27.3-A28. Available from: <https://ebm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjebm-2019-POD.58>
250. Matsumoto AK, Babul N, Ahdieh H. Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. Pain Med [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Feb 18];6(5):357–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16266356/>
251. Matsuoka H, Tsurutani J, Chiba Y, Fujita Y, Terashima M, Yoshida T, et al. Selection of opioids for cancer-related pain using a biomarker: A randomized, multi-institutional, open-label trial (RELIEF study). BMC Cancer [Internet]. 2017 Oct 6 [cited 2021 Feb 18];17(1):674. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3664-z>
252. May S Le, Ali S, Plint AC, Mâsse B, Neto G, Auclair M-C, et al. Oral Analgesics Utilization for Children With Musculoskeletal Injury (OUCH Trial): An RCT | Read by QxMD. Pediatrics [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 18];140(5). Available from: <https://read.qxmd.com/read/29021235/oral-analgesics-utilization-for-children-with-musculoskeletal-injury-ouch-trial-an-rct>
253. Mayyas F, Fayers P, Kaasa S, Dale O. A Systematic Review of Oxymorphone in the Management of Chronic Pain. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2010;39(2):296–308. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L358227057&from=export>
254. McCann B, Lange R, Wagner B, Steup A, Lange B, Etrolpolski M. Patient global impression of change results from a 1-year open-label extension study of tapentadol extended release in patients with chronic osteoarthritis or low back pain. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;62:950. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70381580&from=export>
255. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* [Internet]. 2003 Jun;4(5):231–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659000300556X>
256. Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Loh E, Teasell R. Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury: An Update. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2016 Aug;97(8):1381-1391.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.12.023>
257. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Feb 18];13(1):56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762438/>
258. Meng Z, Yu J, Acuff M, Luo C, Wang S, Yu L, et al. Tolerability of Opioid Analgesia for Chronic Pain: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017 May;7(1):1995.
259. 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* [Internet]. 2008 Nov;12(8):1040–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2008.01.013>
260. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Costanzi A, Casuccio A. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2016 Jul;52(1):27–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392416300744>
261. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Mar;55(3):998–1003.
262. Meske DS, Lawal OD, Elder H, Langberg V, Paillard F, Katz N. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain : a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. *J Pain Res*. 2018;11:923–34.
263. Michna E, Cheng W, Korves C, Sarda S, Schaaf D, Andrews R, et al. A systematic literature review of the efficacy and safety of abuse-deterrent formulation and non-abuse-deterrent formulation prescription opioids in non-cancer pain management. *J Pain* [Internet]. 2012 Apr;13(4):S12. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590012000843>
264. Michna E, Cheng WY, Korves C, Birnbaum H, Andrews R, Zhou Z, et al. Systematic literature review and meta-analysis of the efficacy and safety of prescription opioids, including abuse-deterrent formulations, in non-cancer pain management. *Pain Med (United States)* [Internet]. 2014;15(1):79–92. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52814587&from=export>
265. Minotti V, De Angelis V, Righetti E, Celani GM, Rossetti R, Lupatelli M, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* [Internet]. 1998 Jan;74(2):133–7. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-199801000-00004>
266. Morlion B, Clemens KE, Dunlop W. Quality of Life and Healthcare Resource in Patients Receiving Opioids for Chronic Pain: A Review of the Place of Oxycodone/Naloxone. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2015 Jan 6;35(1):1–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-014-0254-6>
267. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* [Internet]. 2017 Nov;63(11):844–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29138154>
268. Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, Gerolymatos K, Georgaki S, Tsilika E, et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* [Internet]. 2001 [cited 2021 Feb 18];21(1C):2225–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11501851/>
269. Mystakidou, MD, PhD K, Katsouda, MD, PhD E, Kouloulias, MD, PhD V, Kouvaris, MD, PhD J, Tsiatas, MD M, Vlahos, MD, PhD L. Comparison of transdermal fentanyl with codeine/paracetamol, in combination with radiotherapy, for the management of metastatic bone pain. *J Opioid Manag* [Internet]. 2005 Sep 1;1(4):204. Available from: <http://www.wmpllc.org/ojs/index.php/jom/article/view/1072>
270. Naing C, Aung K, Racloz V, Yeoh PN. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine for the relief of cancer pain. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2013;139(12):1963–70. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52718481&from=export>
271. Nalamachu SR, Kutch M, Hale ME. Safety and Tolerability of Once-Daily OROS® Hydromorphone Extended-Release in Opioid-Tolerant Adults With Moderate-to-Severe Chronic Cancer and Noncancer Pain: Pooled Analysis of 11 Clinical Studies. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012 Dec;44(6):852–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088539241200200X>
272. Nalamachu S, Rauck R, Dillaha L, Parikh N. Lack of correlation between the dose of fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain and the dose of around-the-clock opioid for persistent pain. *J Pain* [Internet]. 2013 Apr;14(4):S74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659001300669X>

273. Nalamachu, MD SR, Parikh N, Dillaha, MD L, Rauck, MD R. Lack of correlation between the effective dose of fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain and the around-the-clock opioid dose. *J Opioid Manag* [Internet]. 2014 Jul 1;10(4):247. Available from: <http://www.wmpllc.org/ojs/index.php/jom/article/view/79>
274. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, et al. A Randomized Trial of 2 Prescription Strategies for Opioid Treatment of Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain* [Internet]. 2011 Feb;12(2):288–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590010007406>
275. Nalysnyk L, Kavanagh S, Xu Y, Mercaldi K, Martin A, Merchant S. PSY1 Tolerability of Oral Long-Acting Opioids in the Treatment of Chronic Pain: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2011 Nov;14(7):A410. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511025368>
276. Namaka M, Leong C, Grossberndt A, Klowak M, Turcotte D, Esfahani F, et al. A Treatment Algorithm for Neuropathic Pain: An Update. *Consult Pharm* [Internet]. 2009 Dec 1;24(12):885–902. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/ascp/tcp/2009/00000024/00000012/art00005>
277. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Feb 8;(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003971.pub4>
278. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2008;35(2):214–28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50030523&from=export>
279. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Cancer. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Mar;36(3):357–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291814000150>
280. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid Prescribing: A Systematic Review and Critical Appraisal of Guidelines for Chronic Pain. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Jan 7;160(1):38–47. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732>
281. Ogawa S, Goto K, Kataoka M. 729 BUPRENORPHINE TRANSDERMAL SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CANCER PAIN: THE FIRST RANDOMIZED-WITHDRAWAL STUDIES WITH OPIOID IN JAPAN. *Eur J Pain* [Internet]. 2009 Sep 12 [cited 2021 Feb 18];13(S1):S210a – S210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1090-3801%2809%2960732-1>
282. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RHJ, Van Der Rijt CCD. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain* [Internet]. 2015;16(10):935–46. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L605299660&from=export>
283. Pace MC. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* [Internet]. 2007;12(1):1291. Available from: <http://www.bioscience.org//2007/v12/af/2147/fulltext.htm>
284. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Met. *Pain Pract* [Internet]. 2008 Jul;8(4):287–313. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>
285. Pigni A, Caraceni A, Brunelli C. Systematic Review on the Role of Hydromorphone for Moderate to Severe Cancer Pain: An EPCRC Opioid Guidelines Project: Abstract number: 364Poster number: P217. *Palliat Med* [Internet]. 2010;24(S118). Available from: <https://insights.ovid.com/palliative-medicine/plmd/2010/06/004/systematic-review-role-hydromorphone-moderate/329/00019505>
286. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* [Internet]. 2011 Jul 27;25(5):471–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216310387962>
287. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A Randomized, Placebo-controlled Study of Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid-treated Patients With Cancer. *Clin J Pain* [Internet]. 2006 Nov;22(9):805–11. Available from: <https://journals.lww.com/00002508-200611000-00009>
288. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jan;23(1):223–33.
289. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* [Internet]. 2010;151(3):617–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.028>
290. Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* [Internet]. 2010 Sep [cited 2021 Feb 18];6(5):319–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21046929/>
291. Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2003;25(2):169–87. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L36183294&from=export>
292. Rabinovitch DL, Peliowski A, Furlan AD. Influence of lumbar epidural injection volume on pain relief for radicular leg pain and/or low back pain. *Spine J* [Internet]. 2009 Jun;9(6):509–17. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1529943009000977>
293. Radbruch; L, Hargreaves; P, Torres; L, Reale; C, Deka; C, Portenoy R. Safety and Tolerability of Fentanyl Pectin Nasal Spray in the Treatment of Breakthrough Cancer Pain: Results from a Long-term Study: Abstract number: 371 Poster number: P224. *Palliat Med* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 19];24(S121). Available from: <https://insights.ovid.com/palliative-medicine/plmd/2010/06/004/safety-tolerability-fentanyl-pectin-nasal-spray/337/00019505>
294. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Gershon S. ORIGINAL ARTICLE A randomized , open-label , multicenter trial comparing once-a-day AVINZA<sup>®</sup> ( 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.
295. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Feb 19];25(12):2877–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19814586/>
296. Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Jun;21(6):1308–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419393056>
297. Rauck R, Reynolds L, Geach J, Bull J, Stearns L, Scherlis M, et al. Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2012 May;28(5):859–70.
298. Rauck R, Rapoport R, Thippahawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS<sup>®</sup> hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain Pract*. 2013 Jan;13(1):18–29.
299. Rauck R, Potts J, Xiang Q, Tzanis E FA. Efficacy and tolerability of BEMA buprenorphine in opioid-naive patients with moderate-to-severe chronic low back pain: primary results from a phase 3, enriched-enrollment, randomized withdrawal study. *J pain*. 2015;16(4).
300. Rauck R, Bull J, Parikh N, Dillaha L, Stearns L. Effective Dose Titration of Fentanyl Sublingual Spray in Patients With Breakthrough Cancer Pain. *Pain Pract* [Internet]. 2016 Nov;16(8):1012–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12360>
301. Rauschkolb C, Lange B, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. 336 TAPENTADOL EXTENDED RELEASE FOR THE RELIEF OF CHRONIC OSTEOARTHRITIS KNEE PAIN: RESULTS FROM THE EUROQOL-5 DIMENSION (EQ-5D) AND WESTERN ONTARIO AND MACMASTER UNIVERSITIES OSTEOARTHRITIS INDEX (WOMAC)



- QUESTIONNAIRES. Osteoarthr Cartil [Internet]. 2009;17(S179). Available from:  
<https://www.tib.eu/de/suchen/id/BLSE%3ARN260608847/336-TAPENTADOL-EXTENDED-RELEASE-FOR-THE-RELIEF/>
302. Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for Cancer-Related Pain: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:837–43.
303. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2015 Jan;172(2):324–33. Available from:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L600993887&from=export>
304. Reynolds L, Rauck R, Webster L, DuPen S, Heinze E, Portenoy R, et al. Relative analgesic potency of fentanyl and sufentanil during intermediate-term infusions in patients after long-term opioid treatment for chronic pain. *Pain* [Internet]. 2004 Jul;110(1):182–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200407000-00023>
305. Ricchini F, Caraceni A, Zecca E, Pigni, Alessandra, Centurioni F, Manzoni A, Kaasa S, et al. Does Previous Opioid Exposure Modify the Relative Efficacy and Tolerability of Sublingual Fentanyl and Subcutaneous Morphine for the Treatment of Severe Cancer Pain Episodes? Results from a Double-blind, Randomized, Non-inferiority Trial. *Palliat Med* [Internet]. 2018 May 20;32(1\_suppl):3–330. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216318769196>
306. Richarz U, Waechter S, Sabatowski R, Szczepanski L, Binsfeld H. Sustained Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release (OROS<sup>®</sup> hydromorphone ER) Compared with Twice-Daily Oxycodone Controlled-Release Over 52 Weeks in Patients with Moderate to Severe Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract* [Internet]. 2013 Jan;13(1):30–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2012.00553.x>
307. Rickard C, O’Meara P, McGrail M, Garner D, McLean A, Le Lievre P. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2007 Oct;25(8):911–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675707001003>
308. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Misso K, Liedgens H, Schaefer M, et al. PSY5 A Systematic Review of Tapentadol in Chronic Moderate to Severe Pain. *Value Heal* [Internet]. 2011 Nov;14(7):A411. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109830151102540X>
309. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(10):1907–1930.
310. Rogríguez D, Urrutia G, Escobar Y, Moya J, Urrutia G, Escobar Y, et al. Efficacy and Safety of Oral or Nasal Fentanyl for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients : A Systematic Review Efficacy and Safety of Oral or Nasal Fentanyl for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients : A Systematic Review. 2015;0288(October).
311. Ruan X, Luo JJ, Kaye AD. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-

- and-neck cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;68:199–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.028>
312. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer : 2019;22(1).
313. Sandoval JA, Furlan AD, Mailis-gagnon A. Oral Methadone for Chronic Noncancer Pain. 2005;21(6):503–12.
314. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5).
315. Schmidt-Hansen M, N B, M T, S A, JS H. Buprenorphine for treating cancer pain ( Review ). *Cochrane Libr*. 2015;(3).
316. Schmidt-hansen M, Taubert M, Bromham N, Hilgart JS, Arnold S. The effectiveness of buprenorphine for treating cancer pain : an abridged Cochrane review. 2015;1–15.
317. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2018 Dec;9(7):1235–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcsm.12352>
318. Schwittay A et al. WIP-0230: EFFECTS OF TAPENTADOL PROLONGED RELEASE (PR) VERSUS OXYCODONE/NALOXONE PR ON QUALITY-OF-LIFE/FUNCTION MEASURES IN PATIENTS WITH SEVERE, CHRONIC LOW BACK PAIN WITH A NEUROPATHIC PAIN COMPONENT. *Pain Pract* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 18];(14). Available from: [https://abccdocz.com/doc/20718/wip-2014-abstract-book-papr\\_14\\_s1\\_oc.indd---1](https://abccdocz.com/doc/20718/wip-2014-abstract-book-papr_14_s1_oc.indd---1)
319. Serinken M, Eken C, Gungor F, Emet M, Al B. Comparison of Intravenous Morphine Versus Paracetamol in Sciatica: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Bird SB, editor. Acad Emerg Med* [Internet]. 2016 Jun;23(6):674–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acem.12956>
320. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 Jul 1;176(7):958. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2522397>
321. Shapiro DY, Buynak R, Okamoto A, Hove I, Steup A, Lange B, et al. 708 RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-AND ACTIVE-CONTROLLED TRIAL OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE FOR CHRONIC LOW BACK PAIN. *Eur J Pain* [Internet]. 2009 Sep 12;13(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1090-3801%2809%2960711-4>
322. Shega; J, Ogbevi; C, Dale W. P12: Factors Associated with the Timing of Hospice Referral for Patients with Cancer. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 18];60(S5). Available from: <https://insights.ovid.com/american-geriatrics-society/jamger/2012/04/004/p12-factors-associated-timing-hospice-referral/12/00004495>

323. 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. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621498576&from=export>
324. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yukitoshi N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. 2015;45(November 2014):189–96.
325. Siddiqui MK, Gupta J, Bhutani M, Sehgal M. PSY3 OPIOIDS IN NON-MALIGNANT PAIN: ARE THEY EQUIVALENT IN SAFETY PROFILE? A NETWORK META-ANALYSIS. *Value Heal* [Internet]. 2011 May;14(3):A59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109830151100475X>
326. Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J Pain Res* [Internet]. 2017;10:1255–63. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616529431&from=export>
327. Sima L, Fang WX, Wu XM, Li F. Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2012 Feb;37(1):27–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2710.2010.01239.x>
328. Sittl R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* [Internet]. 2003 Jan;25(1):150–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291803900191>
329. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* [Internet]. 2007;5(7):327–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708123/>
330. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: Systematic analytic review. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2016;24(6):962–72. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L608701129&from=export>
331. Snedecor S, Sudharshan L, Cappelleri J, Sadosky A, Desai P, Jalundhwala Y, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with post-herpetic neuralgia. *J Pain* [Internet]. 2013 Apr;14(4):S11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590013000801>
332. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic Review and Meta-

- Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* [Internet]. 2014 Feb;14(2):167–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12054>
333. 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 (United Kingdom)* [Internet]. 2020;24(1):3–18. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003638783&from=export>
334. Staal JB, De Bie R, De Vet HCW, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;34(3):49–59.
335. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5).
336. Steiner D, Munera C, Hale M, Ripa S, Landau C. The efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) in subjects with moderate to severe low back pain: a double-blind study. *J Pain* [Internet]. 2009 Apr;10(4):S51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009003228>
337. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9).
338. Takigawa C, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, et al. Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: results from an open-label, multi-center study in Japanese c. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1;45(1):67–74. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article-lookup/doi/10.1093/jjco/hyu167>
339. Tang NKY, Stella MT, Banks PDW, Sandhu HK, Berna C. The effect of opioid therapy on sleep quality in patients with chronic non-malignant pain: A systematic review and exploratory meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2019;45:105–26. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001948118&from=export>
340. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* [Internet]. 2008;11(3):492–501. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L351440551&from=export>
341. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaelli W, Tombesi P, et al. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate-Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *J Palliat Med* [Internet]. 2008 Apr;11(3):492–501. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jpm.2007.0200>

342. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care*. 2009;25(3):172–80.
343. Tassinari; D, Maltoni; M. Systematic Review on the Role of Transdermal BUPRENORPHINE (TB) for Moderate to Severe Cancer Pain: An EPCRC Opioid Guidelines Project: Abstract number: 368Poster number: P221. *Palliat Med* [Internet]. 2010;24(S120). Available from: <https://insights.ovid.com/palliative-medicine/plmd/2010/06/004/systematic-review-role-transdermal-buprenorphine/333/00019505>
344. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: A systematic review. *Palliat Med* [Internet]. 2011 Jul 27;25(5):410–23. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311405090>
345. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: A systemic review. *Palliat Med* [Internet]. 2011;25(5):478–87. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L362061990&from=export>
346. Taubert, Mark, Schmidt-Hansen, Mia, Bronham, Nathan and Arnold S. Oral Presentation FC46: Effectiveness and tolerability of Buprenorphine for cancer pain - A Cochrane review. *Palliat Med* [Internet]. 2016 Jun 11;30(6):NP1–401. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216316646056>
347. Taylor D, Kutch M. A randomized, double-blind study of OROS hydromorphone extended release (ER) compared to placebo in opioid-tolerant patients with moderate-to-severe osteoarthritis (OA) pain. *J Pain* [Internet]. 2010 Apr;11(4):S49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590010002191>
348. Teasell RW, Mehta S, Aubut J-AL, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JTC, et al. A Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2010 May;91(5):816–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999310001012>
349. Thakur D, Dickerson S, Bhutani MK, Junor R. Impact of prolonged-release oxycodone/naloxone on outcomes affecting patients' daily functioning in comparison with extended-release tapentadol: A systematic review. *Clin Ther* [Internet]. 2015;37(1):212–24. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L601159788&from=export>
350. Torres LM et al. SUCCESSFUL TITRATION OF FENTANYL PECTIN NASAL SPRAY IN A BROAD RANGE OF PATIENT TYPES FOR THE TREATMENT OF BREAKTHROUGH CANCER PAIN. *Ann Oncol*. 2010;377-378.
351. Torres LM, Revnic J, Knight AD, Perelman M. Relationship between onset of pain relief and patient satisfaction with fentanyl pectin nasal spray for breakthrough pain in cancer. *J Palliat Med* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Feb 17];17(10):1150–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25211772/>
352. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, et al. Prolonged-release oxycodone–

- naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Dec;14(12):1161–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215002434>
353. Trescot A, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* [Internet]. 2008;11(SPEC. ISS. 2):S181–200. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L351682085&from=export>
354. Turner JA, Sears JM, Loeser JD. Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: A systematic review of effectiveness and complications. *Clin J Pain* [Internet]. 2007;23(2):180–95. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L46145465&from=export>
355. Varrassi G. Fentanyl buccal tablet vs oxycodone immediate-release for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Schmerz* [Internet]. 2010;24:96. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70300855&from=export>
356. Varrassi G, Ashburn M, Slevin KA, Narayana A, Xie F. Fentanyl buccal tablet vs immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Eur J Pain Suppl* [Internet]. 2011;5(1):87. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70577067&from=export>
357. V. Ventafridda, C. Ripamonti, M. Bianchi, A. Sbanotto and EDC. A Randomized Study on Oral Administration of Morphine and Methadone in the Treatment of Cancer Pain. *J Pain and Symptom Management*. 1986;1(4):203–7.
358. Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, Hayek S, Mekhail N, Van Zundert J. Intrathecal Drug Administration in Chronic Pain Syndromes. *Pain Pract* [Internet]. 2013 Sep;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12111>
359. Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 May 1;26(5):1037–45. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007991003694340>
360. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Cristina Tudor I, Thippawong J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2007 May 1;23(5):981–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079907X182040>
361. Wang Y-M, Liu Z-W, Liu J-L, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* [Internet]. 2012;4(2):249–54. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365082427&from=export>
362. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, Peng C Bin. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406

- patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(8):S14–21.
363. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuronathic pain: A randomized trial in posttherpetic neuralgia. *Neurology* [Internet]. 1998 Jun 1;50(6):1837–41. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.50.6.1837>
364. Watson PCN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* [Internet]. 2003 Sep;105(1):71–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200309000-00010>
365. Watson CPN, Gilron I, Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Res Manag.* 2010;15(3):147–57.
366. Weber H, Lange R, Kuperwasser B, McCann B, Okamoto A, Steup A, et al. 713 TOLERABILITY OF TAPENTADOL EXTENDED RELEASE (ER) BASED ON DISCONTINUATIONS BECAUSE OF ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC PAIN. *Eur J Pain.* 2009 Sep;13(S1).
367. Webster LR, Slevin KA, Narayana A, Earl CQ, Yang R. Fentanyl Buccal Tablet Compared with Immediate-Release Oxycodone for the Management of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic Cancer and Noncancer Pain: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study Followed by a 12-Week Open-Label Phase. *Pain Med* [Internet]. 2013 Sep 1;14(9):1332–45. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/pme.12184>
368. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain. *Cancer* [Internet]. 2009 Jun 1;115(11):2571–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.24279>
369. Weinstein SM, Kerr RO, Thropay J, Gabrail NY. Relationship of effective titrated dose of fentanyl pectin nasal spray to background opioid dose in breakthrough pain in cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 20;29(15\_suppl):e19591–e19591. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.e19591](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e19591)
370. Wen W, Lynch S, Munera, Ripa S, Swanton; R, LP PP, et al. The adverse event profile of Butrans\_ (buprenorphine) transdermal system in patients \$ 65 and < 65 years of age. *J Pain* [Internet]. 2011; Available from: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(11\)00301-4/pdf](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(11)00301-4/pdf)
371. Weschules DJ, Bain KT. A Systematic Review of Opioid Conversion Ratios Used with Methadone for the Treatment of Pain. *Pain Med* [Internet]. 2008 Jul 1;9(5):595–612. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2008.00461.x>
372. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4).
373. Wiffen PJ. Evidence-Based Pain Management and Palliative Care in The October 2010 Issue of The Cochrane

- Library. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2011 Mar 15;25(1):61–3. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15360288.2010.540641>
374. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(1).
375. Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer* [Internet]. 2008;16(9):999–1009. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L50020610&from=export>
376. Wolff RF, Reid K, Di Nisio M, Aune D, Truyers C, Hernandez A V, et al. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag* [Internet]. 2012;2(4):351–62. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L365389264&from=export>
377. Wolff RF, Aune D, Truyers C, Hernandez A V., Misso K, Riemsma R, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Feb 18];28(5):833–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22443154/>
378. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2013 Jun;67(6):585–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12115>
379. Yang C, Xu X, He G. Efficacy and feasibility of opioids for burn analgesia: An evidence-based qualitative review of randomized controlled trials. *Burns* [Internet]. 2018 Mar;44(2):241–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305417917305727>
380. Yu S, Shen W, Yu L, Hou Y, Han J, Richards HM. Safety and Efficacy of Once-Daily Hydromorphone Extended-Release Versus Twice-Daily Oxycodone Hydrochloride Controlled-Release in Chinese Patients With Cancer Pain: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Pain* [Internet]. 2014 Aug;15(8):835–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590014007202>
381. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F, Manzoni A, Pigni A CA. Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients on opioid treatment: a doubleblind randomized non-inferiority trial (eudract 2013-003319-23). *Palliat Med* [Internet]. 2016 Jun 11 [cited 2021 Feb 17];30(6):NP1–401. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01304435/full>
382. Zeppetella G, Messina J, Xie F, Slatkin NE. Consistent and clinically relevant effects with fentanyl buccal tablet in

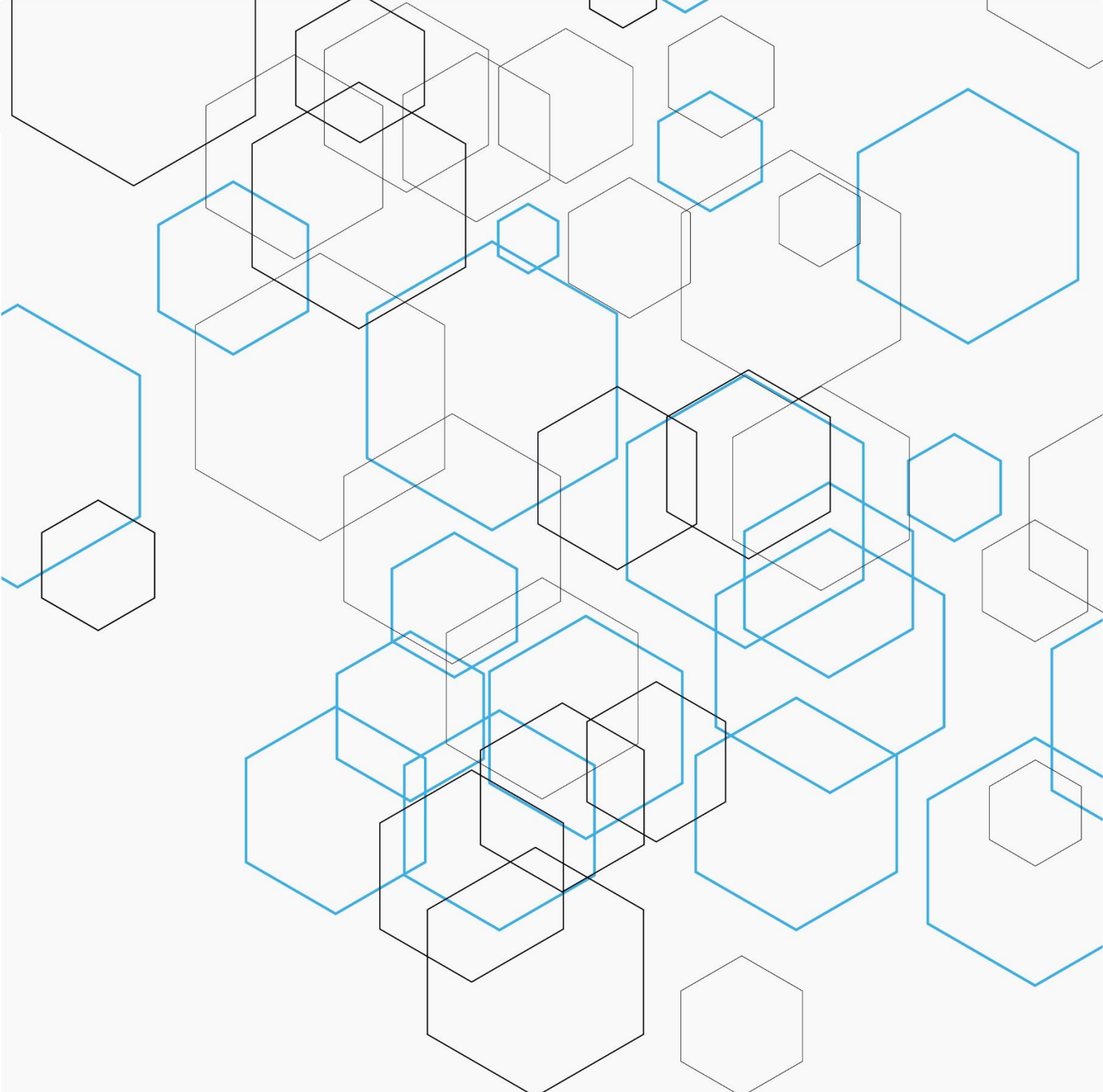


- the treatment of patients receiving maintenance opioid therapy and experiencing cancer-related breakthrough pain. *Pain Pract.* 2010;10(4):287–93.
383. Zeppetella G, Davies AN, Rios C, Eijgelshoven I, Jansen J. 3057 POSTER The Efficacy of Intranasal Fentanyl Spray and Other Opioids for the Treatment of Breakthrough Cancer Pain. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Sep;47:S239. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911711303>
384. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2014;47(4):772-785.e5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52744238&from=export>
385. Zhou J, Wang Y, Jiang G. Oxycodone versus morphine for cancer pain titration: A systematic review and pharmacoeconomic evaluation. Cecchin E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 17;15(4):e0231763. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0231763>
386. Zorba Paster R. Chronic pain management issues in the primary care setting and the utility of long-acting opioids. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2010 Aug 15;11(11):1823–33. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2010.491510>
387. 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>
388. 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. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L37122037&from=export>
389. 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.
390. 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.
391. 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.
392. 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.
393. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Samija M, Sopata M, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Aug;36(2):117–25.
394. 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.
395. 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.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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;
401. 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 [Internet]*. 2019 [cited 2020 Jun 22];366. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>
402. Goldberg DS, Mcgee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health [Internet]*. 2011;11(1):770. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/770>
403. Von Korff M. Public health approaches to chronic pain: the role of epidemiology. *Lancet Neurol [Internet]*. 2011 Mar 1 [cited 2021 Jan 21];10(3):210–1. Available from: <http://www.amnh.org/>
404. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Análise de Impacto

405. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula de medicamento: Dimorf<sup>®</sup> (sulfato de morfina pentaidratado) Comprimido 10 mg e 30 mg. 2019.
406. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula de medicamento: Mytedom<sup>®</sup> (cloridrato de metadona) [Internet]. 2019. p. 24. Available from:  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4234242017&pIdAnexo=5371505](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4234242017&pIdAnexo=5371505)
407. WHO ATC/DDD CC for DSM. WHOCC - ATC/DDD Index: Fentanyl [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 21]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N02AB03](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AB03)
408. IBGE IB de G e E. Estimativa 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from:  
<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/28676-ibge-estima-populacao-do-pais-em-211-8-milhoes-de-habitantes>
409. 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? *Cad Saude Publica*. 2012;28(8):1459–67.
410. Sá KN, Baptista AF, Matos MA, Lessa Í. Chronic pain and gender in Salvador population, Brazil. *Pain* [Internet]. 2008 Oct 31 [cited 2021 Jan 20];139(3):498–506. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200810310-00005>
411. Vasconcelos FH, Araújo GC de. Prevalence of chronic pain in Brazil: a descriptive study. *Brazilian J Pain*. 2018;1(2):176–9.
412. Brasil. Ministério da Saúde S de CT e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2a edição. Brasília. 2014 [cited 2021 Jan 27]. Available from:  
[http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf)
413. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG, Silva EN da, et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Jan 27];26(4):895–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222017000400895&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222017000400895&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)
414. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Jul 9];120(6):765–70. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)00022-3/fulltext?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301513000223%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)00022-3/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301513000223%3Fshowall%3Dtrue)

415. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 Jul;111(1):38–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217329641>
416. Solberg Nes L, Roach AR, Segerstrom SC. Executive Functions, Self-Regulation, and Chronic Pain: A Review. *Ann Behav Med* [Internet]. 2009 Apr 9;37(2):173–83. Available from: <https://academic.oup.com/abm/article/37/2/173-183/4565851>
417. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* [Internet]. 2015 Jun;156(6):1003–7. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201506000-00006>
418. Mao J. Challenges of managing chronic pain. *BMJ* [Internet]. 2017 Feb 17;j741. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j741>
419. Herr K. CHRONIC PAIN: Challenges and Assessment Strategies. *J Gerontol Nurs* [Internet]. 2002 Jan 1;28(1):20–7. Available from: <http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/0098-9134-20020101-06>
420. Annemans L. Pharmacoeconomic Impact of Adverse Events of Long-Term Opioid Treatment for the Management of Persistent Pain. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2011 Feb 24;31(2):73–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03256935>
421. Aronoff GM, Bruns D, Feinberg R, Travis RL, Pratt NV. Chronic Pain Guideline. *Am Coll Occup Environ Med* [Internet]. 2017;1–1219. Available from: [https://www.dir.ca.gov/dwc/MTUS/ACOEM\\_Guidelines/Chronic-Pain-Guideline.pdf](https://www.dir.ca.gov/dwc/MTUS/ACOEM_Guidelines/Chronic-Pain-Guideline.pdf)
422. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [Internet]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/>
423. SABEIS SA de S em S. Consumo medicamentos PCDT Dor Crônica [Internet]. 2021. Available from: <https://labxss.shinyapps.io/sabeis7/>
424. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. 2021. Available from: <http://bps.saude.gov.br/>



**Conitec**  
Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**