Conitec

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Nº 645
Agosto de 2021

Tramadol para o tratamento da 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

Elaboração do Relatório
UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ (UATS/HAOC)

Flávia Cordeiro de Medeiros
Gabriela Vilela de Brito
Cecília Menezes Farinasso
Lays Pires Marra
Haliton Alves de Oliveira Junior
Jessica Yumi Matuoka

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)
Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Revisão
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)
Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

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 n° 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 n° 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.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde.
Avaliação econômica completa (Estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	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.
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde.
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos....94
Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor musculoesquelética. 158
Figura 3: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação – dor musculoesquelética....158
Figura 4: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor neuropática. 160
Figura 5: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação – dor neuropática. 161
Figura 6: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor oncológica. 162
Figura 7: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação. 162
Figura 8: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor não-oncológica, sem origem ou mecanismo especificados. 164
Figura 9: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação. 164
Figura 10. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala....166
Figura 11. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado por qualquer escala 166
Figura 12. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por OA, mensurada por qualquer escala 168
Figura 13. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala, em pacientes com dor lombar 169
Figura 14. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala 169
Figura 15. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala....170
Figura 16. Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA)....171
Figura 17. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA) 172
Figura 18. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por OA, mensurado pela Escala Visual Analógica 173
Figura 19. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de intensidade da dor mensurado pela Escala Visual Analógica - EVA 174
Figura 20. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: Escala de Alívio da Dor. 176
Figura 21. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: Melhora da dor > 30%. 178
Figura 22. Rede de comparações para o desfecho de incapacidade física....180
Figura 23. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala....180
Figura 24. Rede de comparações para o desfecho de Incapacidade Física em pacientes com dor por OA....182
Figura 25. Rede de comparações para o desfecho de Incapacidade Física em pacientes com dor lombar 183
Figura 26. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala em pacientes com dor por OA 183
Figura 27. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala em pacientes com dor lombar 184
Figura 28. Rede de comparações para o desfecho de rigidez articular....185
Figura 29. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho rigidez articular mensurado por qualquer escala....186
Figura 30. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente físico)187
Figura 31. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente mental) 188

Figura 32. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente físico) 189
Figura 33. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente mental). 189
Figura 34. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade do sono. 191
Figura 35. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: avaliação global 192
Figura 36. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: avaliação global 192
Figura 37. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais 194
Figura 38. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais 194
Figura 39. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA 196
Figura 40. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar 197
Figura 41. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA 197
Figura 42. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar 198
Figura 43. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação 199
Figura 44. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação 200
Figura 45. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação em pacientes com dor por OA. 202
Figura 46. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação em pacientes com dor lombar. 202
Figura 47. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação entre pacientes com dor por OA 203
Figura 48. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação entre pacientes com dor lombar 203
Figura 49. Rede de comparações para o desfecho de sonolência 205
Figura 50. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho sonolência 207
Figura 51. Rede de comparações para o desfecho sonolência entre pacientes com OA 208
Figura 52. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho sonolência entre pacientes com OA 208
Figura 53. Meta-análise das comparações ativas versus o placebo, para dor neuropática 210
Figura 54. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho resposta de 30% de redução de dor 211
Figura 55. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho de qualidade de vida. 212
Figura 56. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de eventos adversos. 213
Figura 57. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de náusea. 214
Figura 58. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de tontura. 214
Figura 59. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de constipação 215
Figura 60. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de sonolência. 216
Figura 61. Viés dos estudos para o desfecho dor (mensurado pela EVA) em pacientes com dor musculoesquelética. 258
Figura 62. **Viés do relato** para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor Musculoesquelética. 259

Figura 63. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética. 260
Figura 64. **Imprecisão** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética. 261
Figura 65. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética. 262
Figura 66: **Incoerência** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética. 263
Figura 67. **Viés dos estudos** para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética 265
Figura 68. **Viés do relato** para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética. 266
Figura 69. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética....267
Figura 70. **Imprecisão** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética. 268
Figura 71: **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética....269
Figura 72. **Incoerência** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética. 270
Figura 73. Viés dos estudos para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética 272
Figura 74. **Viés do relato** para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética. 273
Figura 75. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética. 274
Figura 76. **Imprecisão** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética**.** 275
Figura 77. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética**.** 276
Figura 78. **Incoerência** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética. 277
Figura 79. **Viés dos estudos** para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética 279
Figura 80. **Viés do relato** para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética....280
Figura 81**. Evidência indireta** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética 281
Figura 82. **Imprecisão** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética .282
Figura 83. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética. 283
Figura 84. **Incoerência** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética.284
Figura 85. **Viés dos estudos** para o desfecho Eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética....286
Figura 86. **Viés do relato** para o desfecho Eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética**.** 287
Figura 87. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética. 288
Figura 88**. Imprecisão** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética. 289
Figura 89. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética**.** 290
Figura 90. **Incoerência** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética. 291

Figura 91. **Viés dos estudos** para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética. 293
Figura 92. **Viés do relato** para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética 294
Figura 93. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética. 295
Figura 94. **Imprecisão** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética. 296
Figura 95. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética 297
Figura 96. **Incoerência** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética 298
Figura 97. **Viés dos estudos** para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética. 300
Figura 98. **Viés do relato** para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética. 301
Figura 99. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética. 302
Figura 100. **Imprecisão** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética. 303
Figura 101. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética. 304
Figura 102. **Incoerência** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética 305
Figura 103: **Viés dos estudos** para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática. 307
Figura 104: Viés de relato para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática. 307
Figura 105 Evidência indireta para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática. 308
Figura 106: Imprecisão para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando SMD=0.15 como tamanho de efeito clinicamente importante. 308
Figura 107: Heterogeneidade para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando SMD=0.15 como tamanho de efeito clinicamente importante. 309
Figura 108 Incoerência para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando que não houve loop. 309

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. 5
Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da tecnologia 22
Quadro 3: Valor unitário do tramadol de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). 26
Quadro 4. Avaliação CINeMA da qualidade da evidência para dor musculoesquelética crônica. 39
Quadro 5. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor musculoesquelética crônica. 45
Quadro 6. Avaliação CINeMA da qualidade da evidência dor neuropática crônica. 46
Quadro 7. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor neuropática crônica. 47
Quadro 8. Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a comparação de tramadol vs. codeína/acetaminofeno em pacientes com dor oncológica 47
Quadro 9. Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a comparação tramadol vs. placebo na dor crônica não oncológica. 48
Quadro 10. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com tramadol comparado à codeína e morfina 50
Quadro 11. Medicamentos potenciais para dor crônica 55
Quadro 12. Estratégias de busca de evidências em base de dados 90
Quadro 13: Caracterização dos estudos selecionados de dor musculoesquelética crônica. 104
Quadro 14: Caracterização dos estudos selecionados de dor neuropática. 145
Quadro 15: Caracterização dos estudos selecionados de dor oncológica crônica. 154
Quadro 16: Caracterização dos estudos selecionados de dor crônica não oncológica. 156

Quadro 17. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado por qualquer escala 167
Quadro 18. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala 170
Quadro 19. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala 170
Quadro 20. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado pela Escala Visual Analógica (EVA) 172
Quadro 21. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurado pela Escala Visual Analógica 175
Quadro 22. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física 181
Quadro 23. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor por OA 184
Quadro 24. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor lombar 184
Quadro 25. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de rigidez articular 186
Quadro 26. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais 195
Quadro 27. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA 198
Quadro 28. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar 198
Quadro 29. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação 200
Quadro 30. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação entre pacientes com dor por OA 204
Quadro 31. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação entre pacientes com dor lombar 204
Quadro 32. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho sonolência 207
Quadro 33. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho sonolência entre pacientes com OA 209
Quadro 34. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor em pacientes com dor neuropática 210
Quadro 35. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética 219
Quadro 36. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética 220
Quadro 37. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **incapacidade física** em pacientes com dor musculoesquelética 220
Quadro 38. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **rigidez articular** em pacientes com dor musculoesquelética. 221
Quadro 39. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **Eventos Adversos gerais** em pacientes com dor musculoesquelética. 222
Quadro 40. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de **constipação** em pacientes com dor Musculoesquelética 223
Quadro 41. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de **sonolência** em pacientes com dor Musculoesquelética. 224

Quadro 42. Deve-se usar tramadol comparado a placebo para dor musculoesquelética crônica?.....225
Quadro 43. Tramadol/acetaminofeno comparado a placebo para Dor Musculoesquelética Crônica. 227
Quadro 44. Codeína comparado a placebo para Dor Musculoesquelética Crônica.....229
Quadro 45. Tramadol/acetaminofeno comparado a codeína/acetaminofeno para Dor Musculoesquelética Crônica. ...229
Quadro 46. Avaliação geral pelo CINeMA, para o desfecho dor neuropática.....230
Quadro 47. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre tramadol versus placebo para pacientes com dor neuropática crônica.....231
Quadro 48. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre tramadol/acetaminofeno versus placebo para pacientes com dor neuropática crônica. 232
Quadro 49: Tramadol comparado a codeína/acetaminofeno para Dor Crônica Oncológica.....234
Quadro 50: Tramadol comparado a placebo para Dor Crônica Não Oncológica 235
Quadro 51. Justificativa para a exclusão dos estudos. 238
Quadro 52. Características da análise de custo-minimização dos opioides considerados.....313
Quadro 53. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com tramadol comparado à codeína e à morfina 319

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Impacto orçamentário da incorporação do tramadol para o tratamento de dor crônica.....51
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 48 de acordo com a origem. 59
Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 48 por meio do formulário técnico científico.....60
Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 48 de acordo com a origem.....65
Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 48 por meio do formulário de experiência ou opinião. 65
Tabela 2: Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos]) estruturada e elaborada pela Secretaria Executiva da Conitec.....85
Tabela 3. Descrição das escalas ou questionários. 87
Tabela 4 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.....317
Tabela 5. Custo mensal do tratamento para dor crônica por paciente.....325
Tabela 6. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores nos cenários estimados 326
Tabela 7. População elegível, por ano, por medicamento 327
Tabela 8. Impacto orçamentário estimado no cenário base. 328
Tabela 9. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo.....328
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental com incorporação do tramadol no SUS.....328

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 14

2 CONFLITO DE INTERESSES 14

3 RESUMO EXECUTIVO 15

4 INTRODUÇÃO 20

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 22

5.1 PREÇOS DO MEDICAMENTO 26

6 RELEVÂNCIA DO PROBLEMA 26

7 EVIDÊNCIA CLÍNICA 27

7.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA 28

7.1.1 EFEITOS DESEJÁVEIS - DOR MUSCULOESQUELÉTICA 28

7.1.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS - DOR MUSCULOESQUELÉTICA 33

7.2 DOR NEUROPÁTICA 34

7.2.1 EFEITOS DESEJÁVEIS – DOR NEUROPÁTICA 34

7.2.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS – DOR NEUROPÁTICA 36

7.3 DOR ONCOLÓGICA 38

7.3.1 EFEITOS DESEJÁVEIS - DOR ONCOLÓGICA 38

7.3.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS - DOR ONCOLÓGICA 38

7.4 DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA 38

7.4.1 EFEITOS DESEJÁVEIS - DOR NÃO ONCOLÓGICA 38

7.4.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS - DOR NÃO ONCOLÓGICA 39

8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 39

8.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA 39

8.2 DOR NEUROPÁTICA 46

8.3 DOR ONCOLÓGICA 47

8.4 DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA 48

9 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS 48

10 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS 49

10.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA 49
10.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 50
11 ACEITABILIDADE 51
12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 52
13 RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS 52
14 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 53
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS 55
16 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 57
17 CONSULTA PÚBLICA 57
17.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS 58
17.1.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES 59
17.1.2 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE PESSOA JURÍDICA 60
17.1.3 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE PESSOA FÍSICA 62
17.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO 64
17.2.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES 64
17.2.2 EXPERIÊNCIA COMO PROFISSIONAL DE SAÚDE 66
17.2.3 EXPERIÊNCIA COMO PACIENTE 68
17.2.4 EXPERIÊNCIA COMO FAMILIAR, CUIDADOR OU RESPONSÁVEL 70
17.2.5 EXPERIÊNCIA COMO INTERESSADOS NO TEMA 71
17.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES 72
18. RECOMENDAÇÃO FINAL 73
19. DECISÃO 73
20 REFERÊNCIAS 74
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS 80
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA 311
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 –ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 322

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dor crônica e tem por objetivo avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário do tramadol para tratamento da dor crônica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). O presente relatório 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).

2 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: tramadol, comercializado como: Tramal®, Tramal Retard®, ANANGOR®, KELTIX®, NOVOTRAM®, TIMASEN SR®, TRAMALIV®, ATRACE®, DAISAN®, Gésico Duo®, PARATRAM®, REVANGE®, TILESTAL®, TROL PAR®, ULTRACET®, ZALDIAR®.

Indicação: Pacientes com dor de qualquer origem, com duração de três meses ou mais.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS)

Introdução: A dor crônica está entre as condições médicas mais prevalentes em todo o mundo e pode ser considerada um importante problema de saúde pública. O tratamento adequado para a dor é uma ponderação cuidadosa entre benefícios e riscos. Para dor leve a moderada, o uso de opioides fracos é indicado como opção terapêutica após tentativa com analgésico não opioide e coadjuvante, mas que não sejam capazes de controlá-la. No entanto, estima-se que cerca de 80% da população mundial não tenha acesso, ou tenha acesso insuficiente ao tratamento. O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e avaliação econômica do tramadol em pacientes com dor crônica de qualquer origem, seja musculoesquelética, dor neuropática, dor oncológica, entre outros.

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

Evidências científicas: Vinte e quatro publicações foram incluídas, as quais eram ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam pessoas com dor musculoesquelética (n= 18), dor neuropática (n=4), dor oncológica (n=1) e dor não-oncológica (n=1). Não foram encontrados estudos de comparação direta entre a intervenção de interesse (tramadol) e os comparadores disponíveis no SUS (codeína ou morfina de baixas doses). Por esse motivo, quando possível, foram feitas comparações indiretas a fim de estimar o efeito relativo para as comparações de interesse (Material Suplementar 1). Dos estudos sobre **dor musculoesquelética**, metade foram classificados como alto risco de viés (n=9) e a outra metade, classificados como risco de viés incerto (n=9). Onze estudos contemplavam pacientes com osteoartrite - OA, um com artrite reumatoide - AR, cinco estudos de dor lombar e um estudo para dor mista (OA e lombar). As comparações incluídas foram: tramadol de liberação prolongada - ER - versus placebo (n=8); tramadol/acetaminofeno versus placebo (n=6); tramadol de liberação imediata - IR - versus placebo (n=1); morfina versus placebo (n=1); codeína versus placebo (n=1) e, por fim, codeína/acetaminofeno versus tramadol/acetaminofeno (n=1). Quando as tecnologias acima citadas foram comparadas entre si (por meio de meta-análises em rede - NMA), não houve diferença significativa entre eles em relação aos desfechos primários de intensidade da dor e incapacidade funcional. Por outro lado, nas comparações diretas entre um opioide fraco ou morfina em baixa dose vs. placebo, os principais desfechos avaliados foram alívio da dor, qualidade de vida e qualidade do sono. Para estes desfechos, não foram feitas NMA porque não permitiram resposta às comparações de interesse. O alívio da dor foi superior no grupo tramadol comparado ao placebo (tramadol: 0,43 vs. placebo: -0,57; p = 0,004 [um estudo]), também foi superior para tramadol/acetaminofeno comparado ao placebo (Diferença Média, DM: 0,59; IC 95% 0,06 a 1,12 [dois estudos]). Porém, não houve diferença entre os grupos entre

tramadol vs. codeína (DM: -0,4; IC 95% -1,15 a 0,35). Para o desfecho qualidade de vida, os resultados foram estratificados entre componente físico e mental. No componente físico, a intervenção foi superior ao placebo na comparação com tramadol (DM: -0,73 [IC 95% -1,35 a -0,10]; p = 0,02, I^2= 0% [dois estudos]), apesar do tamanho do efeito ser pequeno; e na comparação com tramadol/acetaminofeno (DM: 1,39; IC 95% 0,12 a 2,65 [três estudos]). Porém, não houve diferença entre os grupos para o componente mental de ambas as comparações (DM: -0,18 [IC 95% -081, a 0,44]; p=0,48; I^2= 0% [dois estudos], DM: 1,15 [IC 95% -0,26 a 4,65] [três estudos], respectivamente). Para o desfecho qualidade do sono, tanto o tramadol ER (DM: -4,57 [IC 95% -6,74 a -2,41]) quanto a codeína (DM: -12,6 [IC 95% -21,65 a -3,55]) foram superiores ao placebo. Os desfechos de segurança foram avaliados por meio de NMA. Não houve diferença entre as tecnologias comparadas em relação ao risco de eventos adversos, constipação e sonolência, exceto maior risco de sonolência entre pacientes tratados com codeína/acetaminofeno versus tramadol ER (RR: 3,05; [IC 95%: 1,20 a 7,78]). A qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos mensurados. Para **dor neuropática**, foram incluídos quatro estudos, dois com alto risco de viés e dois com algumas preocupações. Os estudos contemplavam diferentes populações: fibromialgia, neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética. Dois deles comparavam tramadol/acetaminofeno versus placebo e dois, tramadol versus placebo. Para redução de dor avaliada por NMA, observou-se que o tramadol de liberação controlada foi superior ao tramadol/acetaminofeno (tramadol/APAP) (DMP = -3,92 [IC 95%: -7,13 a -0,71]). O tramadol de liberação controlada também foi superior ao placebo (DMP = -3,98 [IC 95%: -6,27 a -1,68]). Tramadol/acetaminofeno também gerou maior resposta de melhora de 30% da dor nos pacientes do que naqueles tratados com placebo. Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo, náusea, tontura, constipação e sonolência. A qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos. **Dor oncológica** só foi avaliado por um estudo, que comparou tramadol vs. codeína/acetaminofeno e reportou somente desfechos de segurança. O risco de viés desse estudo foi classificado como incerto e a qualidade da evidência foi muito baixa. Houve taxas de eventos adversos mais altas no grupo tramadol (p <0,05), sendo náusea, sonolência, tontura, vômito e constipação os mais comuns. Igualmente, **dor não oncológica** só foi avaliado por um estudo, que comparou tramadol versus placebo após uma hora da aplicação. Quanto à redução da intensidade da dor, não houve diferença de efeito analgésico de curto prazo entre os grupos (DM: 0,5 [IC95%: -0,3 a 1,4]). Em contrapartida, mais de 60% dos pacientes tratados com tramadol relataram pelo menos um evento adverso em comparação a 36% com placebo. O estudo apresentou alto risco de viés e a qualidade da evidência foi baixa para os desfechos avaliados (Material Suplementar 1).

Avaliação econômica: Como os resultados da meta-análise em rede demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre a eficácia e a segurança do tramadol comparado a codeína ou morfina em baixa dose, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-minimização (ACM). Foi adotada a perspectiva do sistema público de saúde e os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. Para o cálculo dos custos dos tratamentos, foram consideradas as quantidades unitárias de cada tratamento, calculadas de acordo com a dose média das posologias preconizadas nas respectivas bulas dos medicamentos de referência. Para a morfina, considerou-se

a menor dosagem da bula, que corresponde a 30mg/dia (dose que pode promover analgesia equivalente a um opioide fraco). Assim, para uma mesma efetividade, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e R$ 104,40 do tramadol em relação a morfina e codeína, respectivamente (Material Suplementar 2).

Análise de impacto orçamentário: Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos para estimar o impacto orçamentário da incorporação do tramadol. A população elegível foi calculada considerando os dados da demanda aferida de pacientes que utilizam os medicamentos do SUS de dor crônica, disponível na base de dados SABEIS (Sala Aberta de Situação em Saúde) com acréscimo anual da taxa de crescimento populacional do IBGE para a população brasileira. Foram propostos dois cenários: i) o cenário base: que representa o cenário atual, no qual os pacientes com dor crônica são tratados com morfina de baixa dose ou codeína; e ii) o cenário alternativo, no qual os pacientes utilizam tramadol, morfina de baixa dose ou codeína. Foi adotada uma taxa de difusão para o tramadol de 5% ao ano, iniciando com 30% e finalizando com 50% no quinto ano (2022 - 2026). Com a incorporação do tramadol no SUS para o tratamento de dor cônica, estima-se um incremento de 1,6 milhão de reais no primeiro ano e em torno de 11 milhões ao final de cinco anos (Material Suplementar 3).

Recomendações Internacionais: Nas quatros agências de ATS pesquisadas - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Scottish Medicines Consortium* (SMC), o tramadol (monodroga ou associado) não foi recomendado para incorporação. Apenas no PBAC que as formulações de liberação sustentada de tramadol foram recomendadas para tratamento contínuo em dor crônica.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Os medicamentos fasinumabe, resiniferatoxin e tanezumabe foram detectados no MHT para pacientes com dor crônica.

Considerações finais: As evidências clínicas sumarizadas mostram que, no geral, os opioides fracos e morfina em baixa dose foram superiores ao placebo na população de dor crônica (independentemente da doença de base), porém quando comparados entre si (por meio de NMA) não apresentam diferença significativa com relação aos desfechos de eficácia e segurança. Estudos envolvendo pacientes com **dor musculoesquelética** crônica foram a maior amostra deste relatório. Para os desfechos dor, incapacidade e eventos adversos, tramadol monoterapia ou associado foi superior ao placebo, porém tramadol não apresentou diferença significativa em relação à codeína ou morfina em baixas doses. Para qualidade de vida, tramadol monoterapia ou associado foi superior ao placebo no componente físico, porém não houve diferença entre os grupos para o componente mental. Em geral, os estudos apresentaram alto risco de viés e a qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos. Já nos estudos incluídos de **dor neuropática**, a eficácia da redução da dor em pacientes que receberam tramadol de liberação controlada foi superior ao placebo e ao tramadol/acetaminofeno. Não houve diferença entre tramadol/acetaminofeno versus placebo na redução da dor. Além disso, pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo, náusea, tontura, constipação e sonolência. Nesta classificação de dor, metade dos estudos teve alto risco

de viés e a outra metade risco incerto, a qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos. Em pacientes com **dor oncológica**, não foram incluídos estudos que avaliaram eficácia, porém houve maior incidência de eventos adversos naqueles tratados com tramadol comparado a codeína/acetaminofeno. O risco de viés do estudo foi classificado como incerto e a qualidade da evidência foi muito baixa. Por fim, em pacientes com **dor não oncológica**, não foi observada diferença entre tramadol vs. placebo para redução da intensidade da dor, enquanto para segurança o grupo tramadol obteve maior proporção de eventos adversos que aqueles que receberam placebo. O estudo apresentou alto risco de viés e a qualidade da evidência foi avaliada como baixa para os desfechos. As principais limitações da avaliação foram: 1) não ter apresentado evidências diretas na comparação entre codeína e tramadol ou na comparação entre morfina em baixas doses e tramadol; 2) todos os estudos incluídos avaliaram o efeito do tramadol pré e pós-tratamento imediato e não se sabe o efeito do tramadol a longo prazo; e 3) a maioria dos estudos apresentavam alto risco de viés. Nas quatro agências de ATS avaliadas (NICE, CADTH, PABAC E SMC), o tramadol (monodroga ou em associação) não consta como item reembolsável. Apenas no PBAC que as formulações de liberação sustentada do fármaco são recomendadas para uso contínuo em dor crônica. A análise de custo-minimização do tramadol, da codeína e da morfina em baixa dose para o tratamento da dor crônica no SUS mostrou que os custos incrementais anuais do tratamento com o tramadol foram superiores ao do tratamento com morfina de baixa dose e codeína. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 1.435,47 e de R$ 761,05 do tramadol em relação aos medicamentos morfina de baixa dose e codeína, respectivamente. O tratamento da dor crônica apresenta um impacto relevante para os sistemas de saúde, devido à sua alta prevalência e aos custos do tramadol. Considerando a demanda aferida de pacientes com dor crônica que utilizam a atenção especializada no SUS, a estimativa é que a incorporação do tramadol gere um incremento nos gastos, com relação ao tratamento atual de dor crônica com opioides fracos ou morfina em baixa dose, de aproximadamente, 734 mil reais no primeiro ano e de 30 milhões de reais ao final de cinco anos. As principais limitações das análises econômicas deste relatório foram: 1) as incertezas quanto a prevalência de dor crônica e do consumo de morfina e codeína no Brasil; e 2) não foram abordados os custos adicionais associados ao tratamento dos eventos adversos e custos relacionados à incapacidade devido à dor crônica.

Recomendação preliminar da Conitec: O relatório foi apreciado na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida no dia 06 de maio de 2021. O plenário recomendou o encaminhamento do relatório para consulta pública com parecer inicial desfavorável à incorporação de tramadol em razão de não ser superior em eficácia tampouco em segurança aos comparadores disponíveis no SUS considerados (codeína e morfina em baixa dose). Ademais, houve estimativa de aumento do impacto orçamentário com a possível incorporação. Por esses motivos, a comissão recomendou, preliminarmente, a sua não incorporação.

Consulta pública: A consulta pública nº 48 ficou vigente no período entre 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 95 contribuições, sendo 27 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 68 pelo formulário para contribuições experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Nas contribuições técnico-científicas poucas referências foram enviadas para avaliação e nenhum

critério específico foi questionado, seja sobre evidência clínica, avaliação econômica ou impacto orçamentário. Dentre os comentários gerais das contribuições técnico científicas foi questionada a solicitação de uso do tramadol para pacientes com dor por infecção pela Chikungunya; o uso do tramadol para oncologia paliativa; e para fibromialgia. Nas contribuições sobre experiência de pacientes, profissionais, familiares ou pessoas interessadas no tema, eles opinam principalmente sobre a melhora e controle da dor, o aumento da qualidade de vida e a baixa dependência dos usuários quando comparado a outros opioides. Sobre os efeitos negativos do tramadol, profissionais que tiveram experiência com a tecnologia relataram, principalmente, náuseas e vômitos; sonolência; constipação intestinal; depressão respiratória; e que muitos pacientes intolerantes ao tramadol.

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 100ª reunião ordinária, no dia 04 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do tramadol para o tratamento da dor crônica. O Plenário considerou que não houve evidências adicionais suficientes para alterar a recomendação inicial, além de ressaltarem os medicamentos já disponíveis no SUS para o tratamento da dor crônica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 646/2021.

Decisão: Não incorporar o tramadol para o tratamento da dor crônica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 59, publicada no Diário Oficial da União nº 171, seção 1, página 76, em 9 de setembro de 2021.

4 INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como qualquer dor que persiste ou recorre por um período superior a três meses[1]. Dados de prevalência apontam que a dor crônica está entre as condições médicas mais prevalentes em todo o mundo e pode ser considerada um importante problema de saúde pública[2,3]. Em países em desenvolvimento, a proporção ajustada de indivíduos com dor crônica na população geral é de 18%, podendo variar entre 13% e 51% de prevalência, de acordo com o tipo de definição de dor crônica, por exemplo[2]. Um estudo brasileiro estima que a prevalência de dor crônica seja entre 28,4% e 76,2%, em diferentes cidades. O diagnóstico mais frequente foi de dor lombar, seguido de fibromialgia. A alta variabilidade de prevalência da dor crônica pode ser influenciada de acordo com a idade e o sexo, sendo que a prevalência aumenta em idades avançadas e em mulheres[4]. Em estudo mais abrangente, outros fatores foram associados à ocorrência da dor crônica, além do gênero e idade, que foram: ser indígena, viver com parceiro, ter baixa escolaridade, não trabalhar, viver em áreas rurais, usar tabaco e ter depressão[5].

De acordo com a nova classificação CID-11, a dor crônica é um sintoma que pode ou não apresentar uma causa específica para a sua origem. A dor crônica pode ser classificada em sete grupos, segundo o CID-11: (1) dor primária crônica; (2) dor crônica relacionada ao câncer; (3) dor pós-cirúrgica ou pós-traumática crônica; (4) dor neuropática crônica; (5) cefaleia secundária crônica ou dor orofacial; (6) dor visceral secundária crônica; e (7) dor musculoesquelética secundária crônica. Independentemente de sua etiologia, a dor crônica é uma importante fonte de sofrimento, incapacidade humana e requer tratamento e cuidados especiais[6]. Para o presente relatório, não houve restrição ao tipo de dor crônica avaliada; porém, ao pesquisar a base de evidências disponíveis, quatro grandes grupos foram identificados, a saber: dor crônica oncológica, musculoesquelética (dor de osteoartrite, dor lombar, artrite reumatoide, entre outras), neuropática (fibromialgia, neuropatia diabética, neuralgia pós herpética, entre outras) e dor não oncológica ou não específica (dor mista de origem não oncológica). O estudo do *Global Burden of Disease* 2014 avaliou os anos vividos com incapacidade para uma ampla gama de doenças e lesões em 188 países[7]. A maior causa de anos vividos com incapacidade no Brasil e no mundo foi a dor lombar crônica, seguida pelo transtorno depressivo maior. Outras causas frequentes de anos vividos com incapacidade incluem dor cervical crônica, enxaqueca, osteoartrite, outros distúrbios musculoesqueléticos e cefaleia por uso excessivo de medicamentos[7]. Após o diagnóstico, os pacientes devem receber tratamento adequado para a dor crônica com base em uma ponderação cuidadosa entre benefícios e riscos das opções de tratamento[1,6].

Segundo as recomendações mais atuais do Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), as opções de tratamento preconizadas para a dor crônica são as terapias não farmacológicas e a terapia farmacológica não opioide[8]. No entanto, se os benefícios esperados para a dor e a função forem considerados maiores do que os riscos para o paciente, a terapia com opioides deve ser preconizada[8]. O termo opioide se refere a uma mistura de alcaloides derivados da semente de papoula. Além disso, é o termo usado para descrever os componentes que se ligam a receptores opioides, os quais estão

presentes tanto no sistema nervoso central, quanto nos tecidos periféricos[9]. A maioria dos opioides usados na prática clínica exercem sua ação no receptor MOP (peptídeo opioide mu), sendo que alguns também tem 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[10]. O risco de eventos adversos graves em pacientes que fazem uso de opioides por tempo prolongado é 2,75 vezes maior quando comparado ao placebo (RR 2,75, IC 95% 2,06 a 3,67)[10]. Por esse motivo, as recomendações são que opioides sejam iniciados na dosagem eficaz mais baixa para o paciente[8].

Contudo, sabe-se que o uso de opioides é desigual entre os países, sendo que pessoas em países de baixa e média renda tem menor acesso a esses fármacos, seja para uso médico ou abuso. Países da América do Norte, Europa Ocidental e Oceania concentram 17% da população mundial e 92% do consumo de morfina e seus equivalentes[11]. 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[12-14]. 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[15,16]. Além do acesso limitado de opioides no Brasil, há também outra possível explicação para o uso reduzido de opioides na população brasileira. Esta se refere a crise da subutilização de opioides devido a “opiofobia”[11]. Já está evidenciado que os eventos adversos dos opioides a longo prazo são importantes e podem levar a dependência do fármaco, e em alguns casos levar até a morte. Sendo assim, 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[11,17,18]. 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[11,17]. 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[18].

Os analgésicos opioides são classificados tradicionalmente como fortes ou fracos, mas o uso de tais termos tem o potencial de causar confusão ou levar a cuidados aquém do adequado. Desta forma, uma classificação alternativa tem sido utilizada - a escada de dor da Organização Mundial da Saúde (OMS). Nela, os opioides são divididos entre aqueles que são usados para dores leves a moderadas e aqueles que são usados para dores moderadas a fortes. Exemplos de opiáceos no primeiro grupo incluem codeína, dextropropoxifeno e di-hidrocodeína; que se distinguem pela existência de um efeito teto e são frequentemente usados com analgésicos não opioides. O principal opiáceo para o tratamento da dor moderada a intensa é a morfina[19].

Para dor leve a moderada, o uso de opioides fracos é indicado como opção terapêutica após tentativa com analgésico não opioide e coadjuvante, incapazes de controlá-la[20,21]. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020, o opioide fraco disponível atualmente no SUS é a codeína. Contudo, a morfina quando utilizada em baixas doses pode produzir equivalência analgésica a de um opioide fraco, por esse motivo ela também foi considerada como um comparador para este relatório[22,23]. Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que o cloridrato de tramadol, uma outra opção de opioide fraco utilizado globalmente, fosse avaliado para o tratamento da dor crônica de qualquer origem, seja musculoesquelética, neuropática, oncológica ou não oncológica. Assim, haveria uma ampliação do arsenal terapêutico para o tratamento de dor crônica moderada a grave entre esses indivíduos.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

As informações descritas abaixo estão de acordo com a bula do cloridrato de tramadol na ANVISA[24-26] (Quadro 2).

Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Cloridrato de tramadol ou cloridrato de tramadol, paracetamol
Nome comercial	Tramal®, Tramal Retard®, ANANGOR®, KELTIX®, NOVOTRAM®, TIMASEN SR®, TRAMALIV®, ATRACE®, DAISAN®, Gésico Duo®, PARATRAM®, REVANGE®, TILESTAL®, TROL PAR®, ULTRACET®, ZALDIAR®
Apresentação	• Tramadol Retard 100 mg em embalagem contendo 10, 20 ou 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada. • Tramadol 50 mg em embalagens contendo 10 ou 20 cápsulas. • Tramadol solução oral (100 mg/mL) em embalagens contendo 1 frasco gotejador com 10 mL. • Tramadol 50 mg solução injetável (50 mg/mL) em embalagens contendo 5 ampolas com 1 mL. • Tramadol 100 solução injetável (50 mg/mL) em embalagens contendo 5 ampolas com 2 mL. • Cloridrato de tramadol, paracetamol comprimido revestido (37,5 + 325,0) mg.
Detentor de registro	**Tramadol:** ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A; EMS S/A; GERMED FARMACEUTICA LTDA; SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA; VITAMEDIC INDUSTRIA FARMACEUTICA LTDA; LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA; BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A; LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A; EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.; LABORATÓRIO GROSS S.A; COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A; MYLAN LABORATORIOS LTDA; CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA; SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A; GRÜNENTHAL DO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA; CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA; HIPOLABOR

	FARMACEUTICA LTDA; SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA; SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA; PRATI DONADUZZI & CIA LTDA; NOVA QUIMICA FARMACÊUTICA S/A; ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA **Tramadol associado a paracetamol:** MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA; DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA; ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A; ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A; MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA; SUPERA FARMA LABORATÓRIOS S.A; JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	TECNANDINA S.A., ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A., EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A, EMS S/A, NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA, NOVAFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA AS, SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, SALUTAS PHARMA GMBH, UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A., ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA, HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA, LABORATÓRIO NEO QUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA, LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A, BRAINFARMA INDUSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S/A, CRISTALIA PRODUTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA, ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A, SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD, TEMMLER PHARMA GMBH, GRUNENTHAL GMBH – AACHEN; FARMACEUTICI FORMENTI S.P.A, JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA, PRATI DONADUZZI & CIA LTDA, SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA., CADILA HEALTHCARE LIMITED, SPECGX LCC - B0090
Indicação aprovada (ANVISA)	Alívio da dor de intensidade moderada a grave.
Posologia e Forma de Administração	A dose deve ser ajustada à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose diária total de cloridrato de tramadol não deve exceder 400 mg, exceto em circunstâncias clínicas especiais. No caso das apresentações de liberação prolongada, a dose inicial é de 50-100 mg, duas vezes ao dia, mas pode ser titulada até 150-200 mg, duas vezes ao dia de acordo com a gravidade da dor. A associação de cloridrato de tramadol + paracetamol pode ser administrada na dose de 1 a 2 comprimidos a cada 4 a 6 horas, até o máximo de 8 comprimidos ao dia. - <u>Tramadol solução para injeção:</u> Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: 50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas. Crianças acima de 1 ano de idade: Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal. A solução para injeção deve ser injetada lentamente ou diluída na solução de infusão e infundida. - <u>Tramadol cápsulas:</u> Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: 50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas. Crianças: Devido a sua alta dosagem, as cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade. As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não partidas ou mastigadas, com líquido suficiente, com ou sem alimento. - <u>Tramadol solução oral:</u> Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: 50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas. Crianças acima de 1 ano de idade: Dose única: 1-2 mg/kg de peso corporal. Tramadol solução oral deve ser tomada com um pouco de líquido puro ou misturado a líquido adoçado, com ou sem alimento.

	- Tramadol retard 100 mg: Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade: A dose inicial é 50-100 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg de cloridrato de tramadol duas vezes ao dia. Crianças: Devido à sua alta dosagem, os comprimidos revestidos de liberação prolongada não devem ser utilizados em crianças abaixo de 12 anos de idade. Os comprimidos de liberação prolongada devem ser engolidos inteiros, não partidos ou mastigados, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

Fonte: Bula do medicamento[24-26]; consulta ao site da Anvisa; Banco de Preços em Saúde. BPS: Banco de preço em Saúde.

Patente: Por meio de busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)[1], Especenet - *European Patent Office* e *Google Patents* em fevereiro de 2020, verificou-se que a composição farmacêutica bicamada de liberação imediata e controlada contendo tramadol e acetaminofeno está protegida por patente no Brasil, sob o número PI 0818762-2. Esta foi depositada em 15/10/2008 e concedida em 02/07/2019, com vigência por dez anos a partir da concessão. Não foram encontradas patentes vigentes para o tramadol monodroga.

Contraindicações: Tramadol (cloridrato de tramadol) é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula; é também contraindicado nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos. Tramadol é contraindicado a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias. Tramadol não deve ser utilizado em casos de epilepsia não adequadamente controlada. Tramadol não deve ser utilizado para tratamento de abstinência de narcóticos. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, portanto, não deve ser utilizado durante a gravidez sem orientação médica ou do cirurgião-dentista[24-26].

Precauções e advertências (extraídas da bula): O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições: dependência aos opioides; ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada[24-26].

Tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outros medicamentos que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis. Tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. Porém, o uso em longo prazo pode desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Em pacientes

[1] Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. https://www.gov.br Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial

com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, o tratamento com Tramadol deve ser realizado somente por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa[24-26].

Tramadol de liberação prolongada contém lactose em sua composição. Portanto, pacientes com o problema hereditário raro de intolerância à galactose, a deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose, não devem tomar este medicamento[26].

Tramadol solução oral contém sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sucraseisomaltase não devem tomar este medicamento[25].

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura, e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas[24-26].

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes. Comumente, podem ocorrer dor de cabeça, sonolência, constipação, boca seca, vômito, hiperidrose e fadiga. Reações incomuns, que correspondem a ≥ 0,1% e < 1%, são: transtornos cardíacos (palpitação, taquicardia) e vasculares (hipotensão postural ou colapso cardiovascular), relacionados a regulação cardiovascular. Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados. Além de ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia e reações dérmicas (por ex.: prurido, *rash*, urticária). Reações adversas raras ou muito raras que podem ocorrer são: bradicardia, aumento na pressão sanguínea, alterações no apetite, depressão respiratória, dispneia, transtornos da fala, parestesia, tremor, miose, midríase, visão turva, fraqueza motora, distúrbios de micção (disúria e retenção urinária), reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico), anafilaxia, convulsão epileptiforme, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope. Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva. Outras reações adversas raras podem ser: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos. As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito

raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia)[24-26].

5.1 PREÇOS DO MEDICAMENTO

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões (Quadro 3).

Quadro 3: Valor unitário do tramadol de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Medicamento, Apresentação	Preço fábrica ICMS 0% (CMED)[2]	Menor preço praticado em compras públicas (BPS) [3]
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL. AMPOLA 1,00 ML (50MG)	R$3,14	R$0,33
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL. AMPOLA 2,00 ML (100MG)	R$4,49	R$0,55
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG CAPSULA	R$1,63	R$0,11
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:100 MG, COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	R$3,97	R$1,28

6 RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Os opioides são administrados regularmente em dores agudas e oncológicas. Na dor crônica não oncológica (CNCP), seu uso é controverso[27]. A dor crônica é a principal causa de anos vividos com incapacidade no mundo e tem grande impacto na qualidade de vida, podendo apresentar consequências físicas, psicológicas e sociais, além da possibilidade de influenciar indiretamente os resultados de uma doença, ao reduzir a adesão ao tratamento[7,21]. De acordo com a escada de dor da Organização Mundial da Saúde (OMS), há três classes de medicamentos analgésicos: não opioides (OMS I), opioides fracos (OMS II) e fortes (OMS III). Para dor leve a moderada, o uso de opioides fracos é indicado como opção terapêutica após tentativa com analgésico não opioide e coadjuvante, mas que não sejam capazes de controlá-la[21,28]. No entanto, estima-se que cerca de 80% da população mundial não tenha acesso, ou tenha acesso insuficiente ao

[2] Média do preço de fábrica aprovado pela CMED (ICMS 0%) para os medicamentos genéricos, publicado em 03/03/2021.
[3] Menor preço de compras públicas obtido na Base BPS, para compras públicas administrativas, no período entre 22/10/2019 a 22/04/2021.

tratamento[21,29]. Torna-se preocupante que cerca de 80% de pacientes com dor crônica não oncológica relatam que sua dor não seja adequadamente tratada, e que 43% dos pacientes relatam não receber tratamento nenhum[30,31]. A lei internacional de direitos humanos argumenta que os governos precisam tomar providências para proporcionar acesso adequado ao tratamento para dor crônica[20,21]. Contudo, sabe-se que o uso de opioides é desigual entre os países, sendo que pessoas em países de baixa e média renda tem menor acesso a esses fármacos, seja para uso médico ou abuso[11,32]. De acordo com a prática clínica, é extremamente importante avaliar a eficácia e a segurança dos opioides fracos, visando o uso na população brasileira. Há necessidade de sumarização de dados robustos que avaliem eficácia e segurança de tramadol comparado a opioides fracos ou à morfina em baixas doses para dor crônica, independente da etiologia da dor, seja musculoesquelética, neuropática, oncológica ou mista.

7 EVIDÊNCIA CLÍNICA

Foram encontrados 10.980 registros nas plataformas de busca (Embase e Medline, via PubMed). Após a remoção de duplicatas, 9.947 registros foram triados por duas duplas independentes. Na fase seguinte, 126 textos completos foram avaliados para elegibilidade, também por duas duplas independentes. Ao final, 24 referências foram incluídas na revisão, sendo que duas delas se referem ao mesmo estudo e, portanto, considerados 23 ensaios clínicos randomizados (ECR) no total. Este processo foi realizado por meio do Rayyan[33].

Os 24 artigos incluídos foram publicados entre 1998 e 2013, e incluíram pessoas com dor musculoesquelética, em sua maioria (n= 18)[34-51], seguido por dor neuropática (n=4)[52-55], dor oncológica (n=1)[56] e não-oncológica (n=1)[51], com apenas um estudo cada. O estudo de dor de dor não-oncológica (n=1)[51] definiu esta dor como sendo sem especificação de origem ou mecanismo. A maioria dos estudos caracterizavam a dor crônica como aquela com duração de, no mínimo, três meses. Estudos cuja condição de saúde tinha características de ser crônica, por exemplo osteoartrite ou fibromialgia, mas não determinavam a ocorrência da dor por um período mínimo de três meses não foram excluídos. Informações detalhadas das características de cada estudo foram descritas no Material Suplementar 1 – Síntese das Evidências.

Importante salientar que para nenhuma das dores, não foram encontrados estudos de comparação direta entre a intervenção de interesse e o(s) comparador(es) disponível(is) no SUS - codeína e morfina em baixas doses (até 30 mg/dia)[57-60]. Por esse motivo, quando possível, foram feitas comparações indiretas, por meio de *network* meta-análises – NMA, a fim de estimar o efeito relativo para as comparações de interesse.

Logo, houve ampliação da abrangência das comparações incluídas para cada tipo de dor, visando à composição das redes, as quais foram:

1. Dor musculoesquelética (n= 18)[34-51] (dor lombar, n=5; osteoartrite, n=11; artrite reumatoide, n=1; e mista, n=1).

- Tramadol vs. placebo (n=9)[34-36,38-40,42,48,49];
- Tramadol/acetaminofeno vs. placebo (n=6)[37,41,45-47,61];
- Codeína vs. placebo (n=1)[44];
- Baixas doses de morfina vs. placebo (n=1)[50];
- Tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno (n=1)[43].

2. Dor neuropática (fibromialgia, n=1; neuralgia pós herpética, n=1; e neuropatia diabética n=2)

- Tramadol vs. placebo (n=2)[53,55];
- Tramadol/acetaminofeno vs. placebo (n=2)[52,54].

3. Dor oncológica (dor relacionada ao câncer de estômago, mama ou próstata)

- Tramadol vs. codeína (n=1)[56].

4. Dor não- oncológica (dor não relacionada ao câncer)

- Tramadol vs. placebo (n=1)[51].

7.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

7.1.1 EFEITOS DESEJÁVEIS - DOR MUSCULOESQUELÉTICA

7.1.1.1 DESFECHO INTENSIDADE DA DOR (MENSURADO POR QUALQUER ESCALA):

A rede composta por 16 estudos, 5.087 pacientes e sete intervenções (tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP; morfina e placebo) mostrou superioridade da codeína de liberação controlada (DMP: -0.65 [IC 95%: -1.17; -0.13]); do tramadol/acetaminofeno (DMP: -0.50 [IC 95%: -0.68; -0.31]; do tramadol de liberação prolongada (DMP: -0.29 [IC95%: -0.45; -0.12]) e do tramadol de liberação imediata (DMP: -0.50 [IC95%: -0.82; -0.18]) em relação ao placebo. Contudo, quando as tecnologias consideradas foram comparadas entre si, não houve diferença significativa entre eles em relação à intensidade da dor, mensurada por qualquer escala (codeína de liberação controlada x tramadol/acetaminofeno - DMP: -0.15 [IC95%: -0.71; 0.40]; codeína de liberação controlada x tramadol IR - DMP: -0.15 [IC95%: -0.77; 0.46]; codeína de liberação controlada x tramadol ER - DMP: -0.36 [IC95%: -0.91; 0.18]; tramadol/acetaminofeno x morfina – DMP: -0.10 [IC95% -0.60; 0.41]; tramadol IR x morfina – DMP: -0.10 [IC95%: -0.67; 0.47]; tramadol ER x morfina – DMP: -0.11 [IC95%: -0.61; 0.39]).

7.1.1.2 Desfecho Intensidade da Dor (mensurado por Escala Visual Analógica):

A rede composta por 11 estudos, 4.148 pacientes e seis intervenções (tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; morfina e placebo) mostrou superioridade da codeína, do tramadol de liberação prolongada (DM: -8.38 [IC95%: -12.78; -3.98]), do tramadol de liberação imediata (DM: -16.00 [IC95%: -25.88; -6.12]) e do tramadol/acetaminofeno (DM: -9.54 [IC95%: -13.58; -5.50]) em relação ao placebo. Já a morfina em baixa dose não foi diferente do placebo (DM: -9.59 [IC95%: -20.04; 0.87]). Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa entre elas em relação à intensidade da dor mensurada pela escala visual analógica (tramadol IR x codeína - DM: -0.80 [IC95%: -15.76; 14.16]; codeína x tramadol/acetaminofeno - DM: -5.66 [IC95%: -17.59; 6.28]; codeína x tramadol ER – DM: -6.82 [IC95%: -18.88; 5.24]; tramadol IR x morfina – DM: -6.41 [IC95%: -20.79; 7.96]; morfina x tramadol/acetaminofeno - DM: -0.04 [IC95%: -11.25; 11.16]; morfina x tramadol ER – DM: -1.21 [IC95%: -12.55; 10.14]).7.1.1.3 Desfecho Incapacidade física (mensurado por qualquer escala):

7.1.1.3 Desfecho Incapacidade física (mensurado por qualquer escala):

Para este desfecho, a rede foi composta por 14 estudos, 3.555 pacientes e seis intervenções (tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; morfina e placebo). Assim como as demais NMA, houve superioridade da maioria das intervenções em relação ao placebo (tramadol IR x placebo -DMP: -0.26 [IC95%: -0.50; -0.03]; tramadol/acetaminofeno x placebo – DMP: -0.21 [IC95%: -0.33; -0.10]; tramadol ER x placebo: 0.18 [IC 95%: -0.31; -0.04], o que não ocorreu para morfina (DMP: -0.31 [IC95%: -0.67; 0.05]). Quando as tecnologias consideradas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa entre eles com relação à incapacidade funcional (codeína x tramadol IR – DMP: -0.36 [IC95%: -0.84; 0.13]; codeína x tramadol/acetaminofeno - DMP: -0.41 [IC95%: -0.85; 0.03]; codeína x tramadol ER – DMP: -0.44 [IC95%: -0.89; 0.00]; morfína x tramadol IR - DMP: -0.04 [IC95%: -0.47; 0.39]; morfina x tramadol/acetaminofeno - DMP: -0.09 [-0.47; 0.28]; morfina x tramadol ER – DMP: -0.13 [-0.51; 0.26]).

7.1.1.4 Desfecho Alívio da dor (Mensurado pela escala de alívio da dor)

Tramadol vs. placebo

Apenas um estudo reportou o desfecho alívio da dor na comparação tramadol vs. placebo. A escala de alívio da dor varia de -1 a 4; quanto maior a pontuação, maior o alívio da dor. Fleischman e colaboradores apresentaram que o tramadol foi

significativamente mais eficaz do que o placebo para alívio da dor (tramadol: 0,43 [Desvio Padrão, DP = 1,72], Placebo: -0,57 [DP = 1,92]; p = 0,004)[38].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Dois estudos reportaram o desfecho alívio da dor na comparação tramadol vs. placebo. No geral, o grupo tramadol/ acetaminofeno foi superior ao placebo no alívio da dor (Diferença Média, DM: 0,59 [Intervalo de Confiança, IC 95% 0,06 a 1,12]; p=0,03, I^2= 95%). A escala de alívio da dor varia de -1 a 4; quanto maior a pontuação, maior o alívio da dor[45,61]. A alta heterogeneidade apresentada nas análises pode ser justificada devido à co-intervenção recebida no estudo de Silverfield e colaboradores[47], englobando o uso de terapia com AINEs ou inibidores seletivos da COX-2. Outra possível explicação de heterogeneidade pode ser o tempo de avaliação ter sido mais curto nos estudos de Lee e colaboradores[61] (uma semana) e Silverfield e colaboradores[47] (10 dias), comparado ao estudo de Peloso e colaboradores (três meses)[45].

Tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno

Apenas um estudo reportou o desfecho alívio da dor na comparação tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno. Mullican e colaboradores mostraram que não houve diferença entre os grupos após 22 dias (DM: -0,4 [IC 95% -1,15 a 0,35]; p<0,05)[43].

7.1.1.5 Desfecho Melhora da dor > 30%

Tramadol vs. placebo

Dois estudos reportaram o desfecho melhora da dor >30% na comparação tramadol vs. placebo. Não houve diferença entre os grupos (Risco Relativo, RR:0,90 [IC 95%: 0,59 a 1,38; I^2=83%). A alta heterogeneidade pode ser explicada devido a análise englobar condições diferentes de dor musculoesquelética, sendo dor lombar e osteoartrite, além do período do tratamento ser de quatro semanas em um estudo e de 12 semanas no outro.

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Dois estudos reportaram o desfecho melhora da dor >30% na comparação tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Os dados dessa comparação não foram apresentados por meta-análise, uma vez que a dose da intervenção e o tempo de avaliação eram heterogêneos entre os estudos. Hyup[41] mostrou que 57,7% dos pacientes tiveram uma melhora superior a 30% na

intensidade da dor após 21 dias no grupo tramadol de liberação prologada (ER) 75mg/acetaminofeno 650mg comparado a 41,1% do grupo placebo. Por outro lado, Emkey[37] mostrou que 59,5% dos pacientes tiveram uma melhora superior a 30% na intensidade da dor após 13 semanas no grupo tramadol 37,5mg/acetaminofeno 325mg comparado a 47,7% do grupo placebo.

7.1.1.6 Desfecho Qualidade de Vida (Componente Físico):

Tramadol vs. placebo

Dados de dois estudos (três referências) mostram que, no geral, tramadol ER foi superior ao placebo para o componente físico de qualidade de vida (DM: -0,73 [IC 95% -1,35 a -0,10]; p = 0,02, I^2= 0%), apesar do tamanho do efeito ser pequeno [34,39,40]. No entanto, as análises de subgrupo mostram que tramadol quando estratificado por doses não mostrou diferença estatisticamente significativa, comparado ao placebo. Os subgrupos avaliados por dois estudos foram tramadol ER 100 mg (DM: -0,50 [IC 95% -1,67 a 0,68]; p= 0,41, I^2= 27%); tramadol ER 200 mg (DM: -0,79 [IC 95% -1,97 a 0,38]; p= 0,18, I^2= 27%); e tramadol ER 300mg (DM: -0,85 [IC 95% -2,02 a 0,33]; p= 0,16, I^2= 0%). Apenas o estudo de **Gana 2006[39] e Kosinski 2007[40]** avaliou a dose de 400 mg de tramadol ER, mostrando que também não houve diferença quando comparado ao placebo (DM: -0,80 [IC 95% -2,46 a -0,86]; p<= 0,35).

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Três estudos reportaram o desfecho qualidade de vida (componente mental) na comparação tramadol/acetaminofeno vs. placebo[37,45,46]. Os resultados da meta-análise mostram que tramadol/acetaminofeno foi superior ao placebo na qualidade de vida, avaliada por SF-36 (componente físico) (DM: -1,39 [IC 95% -2,65 a 0,12]; p=0,03, I^2= 0%).

7.1.1.7 Desfecho Qualidade de Vida (Componente Mental):

Tramadol vs. placebo

Dados de dois estudos (três referências) mostram que, no geral, não houve diferença entre os grupos para o componente mental de qualidade de vida DM: -0,18 [IC 95% -081, a 0,44]; p=0,48; I^2= 0%)[34,39,40]. Quando estratificado em subgrupos de diferentes doses de tramadol ER, também não houve diferença entre os grupos (avaliados por dois estudos), sendo tramadol ER 100 mg (DM: 0,80 [IC 95% -1,97 a 0,38]; p= 0,18, I2= 0%); tramadol ER 200 mg (DM: -0,40 [IC 95% -1,57 a 0,78]; p= 0,51, I2= 0%); e tramadol 300 mg (DM: 0,45 [IC 95% 0,73 a 1,63]; p= 0,45, I2= 0%). Apenas **Gana 2006[36] e Kosinski**

2007[37] avaliaram a dose de 400 mg de tramadol ER (um estudo), mostrando que também não há diferença entre os grupos (DM: 0,20 [IC 95% -1,46 a 1,86]; p=0,81).

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Três estudos reportaram o desfecho qualidade de vida (componente mental) na comparação tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Os resultados da meta-análise mostram que não houve diferença entre os grupos para qualidade de vida, avaliada por SF-36 (componente mental) (DM: -1,15 [IC 95% -2,55 a 0,26]; p=0,11, I^2= 0%)[37,45,46].

7.1.1.8 Desfecho Qualidade do Sono:

Tramadol vs. placebo

No geral, tramadol ER foi superior ao placebo para qualidade do sono (DM: -4,57 [IC 95% -6,74 a -2,41]; p<0,001, I^2= 0% [dois estudos]), apesar do tamanho do efeito ser considerado pequeno. As análises de subgrupo mostram que tramadol ER 300 mg também foi superior ao placebo (DM: -6,86 [IC 95% -11,44 a -2,28]; p= 0,03, I^2= 0% [dois estudos]). Porém, todas as outras doses de tramadol ER, avaliadas em subgrupos, não mostraram diferença estatisticamente significativa, comparado ao placebo (DM 100mg: -4,61 [IC 95% -9,28 a 0,06]; p=0,05, I^2= 0% [dois estudos]), (DM: 200mg: -4,01 [IC 95% -8,86 a 0,85]; p= 0,11 , I^2= 36% [dois estudos]), (DM 400mg: -2,60 [IC 95% -6,67 a 1,47]; p= 0,21 [um estudo]) e, por fim, (DM: doses mistas: -6,40 [IC 95% -13,88 a 1,08]; p= 0,09 [um estudo])[34,39,40].

Codeína vs. Placebo

Peloso e colaboradores[44] mostraram que a codeína (média: 11,2; DP: 21,2) foi superior ao placebo (média: 23,8; DP: 25,5) após quatro semanas. A diferença média entre os grupos foi de -12,6 [IC 95% -21,65 a -3,55]; p=0,006), a favor da codeína, em uma escala que varia de 0 a 100 pontos.

7.1.1.9 Desfecho avaliação global:

Tramadol vs. placebo

No geral, tramadol ER foi superior ao placebo para avaliação global, na visão do paciente (DM: -4,35 [IC 95% -6,37 a -2,34]; p<0,001, I^2= 29,5% [três estudos]), apesar do tamanho do efeito ser considerado pequeno. As análises de subgrupo

apresentam que tramadol ER de 100, 200 mg e 400mg não mostraram diferença estatisticamente significante, comparado ao placebo (p> 0,05). Já os subgrupos de tramadol ER 300mg e tramadol ER em doses variadas (entre 100 a 400 mg) foram superiores ao placebo (DM: -6,76 [IC 95% -10,64 a -2,28]; p<0,001, I^2= 0% [dois estudos]), (DM: -12,10 [IC 95% -22,08 a -2,12]; p= 0,02 [um estudo]), respectivamente**.**

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Tramadol/acetaminofeno foi superior ao placebo na escala de avaliação global, na avaliação dos pacientes com dor crônica musculoesquelética (DM: -0,34 [IC 95% -0,51 a -0,18]; p<0,001, I^2= 0%).

Codeína vs. placebo

Peloso e colaboradores[44] mostraram que a codeína (média: 2,1; DP: 0,9) foi superior ao placebo (média: 0,9; DP: 1,0) na escala de avaliação global, na visão dos pacientes. A diferença entre os grupos foi de 1,20 [IC 95% 0,83 a 1,57]; p<0,001), a favor da codeína, em uma escala que varia de 0 a 7 pontos.

Tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno

Mullican e colaboradores mostraram que não houve diferença entre os grupos após 22 dias (p>0,05), em uma escala que varia de 1 a 5 pontos[43].

7.1.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS - DOR MUSCULOESQUELÉTICA

7.1.2.1 DESFECHO INCIDÊNCIA GERAL DE EVENTOS ADVERSOS:

Para este desfecho, também foram incluídos 10 estudos, 3.431 pacientes e cinco intervenções (tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP e placebo). Dessas, apenas a codeína de liberação controlada (CR) não foi diferente do placebo (RR: 1.43 [IC95%: 0.95; 2.15]). Todas as demais tecnologias comparadas aumentaram o risco de eventos adversos em comparação ao placebo (tramadol/acetaminofeno x placebo – RR: 1.70 [IC95%: 1.38; 2.11]; tramadol ER x placebo - RR: 1.52 [IC95%: 1.24; 1.86]; codeína/acetaminofeno x placebo – RR: 1.83 [IC95%: 1.23; 2.72]]. Quando comparados entre si, não houve diferença entre os opioides fracos quanto ao risco de eventos adversos (tramadol/acetaminofeno x codeína CR – RR: 1.19 [IC95%: 0.75; 1.90]; tramadol ER x codeína CR – RR: 1.07 [IC95%: 0.67; 1.69]; tramadol/acetaminofeno x tramadol ER – RR: 1.12 [IC95%: 0.84; 1.50]).

7.1.2.2 Desfecho Constipação:

Para este desfecho, foram incluídos 15 estudos, 5.525 pacientes e sete intervenções (tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína de liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP, morfina e placebo). A maioria dos tratamentos foram significativamente diferentes do placebo (codeína CR x placebo – RR: 4.25 [IC95%: 1.39; 12.98]; tramadol ER x placebo - RR: 3.48 [IC95%: 2.15; 5.63]; tramadol/acetaminofeno x placebo – RR: 3.43 [IC95%: 1.70; 6.93]), com maior proporção de eventos adversos no braço ativo. Apenas o tramadol de liberação mediata (IR) não foi diferente do placebo, contudo a medida teve alta imprecisão (RR: 17.80 [IC95%: 0.95; 335.37]). Não houve diferença entre as intervenções quanto à ocorrência de constipação (morfina x tramadol ER – RR: 3.11 [IC95%: 0.73; 13.23]; morfina x tramadol/acetaminofeno 3.16 [IC95%: 0.68; 14.68]; codeína CR x tramadol ER: 1.22 [IC95%: 0.36; 4.12]; codeína CR x tramadol/acetaminofeno: 1.24 [IC95%: 0.33; 4.64]).

7.1.2.3 Desfecho Sonolência:

Foram incluídos 13 estudos, 5.160 pacientes e seis intervenções (tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP e placebo). Todos os opioides fracos tiveram maior proporção de eventos adversos que o placebo (tramadol IR x placebo - RR: 21.57 [IC95%: 1.33; 351.17]; tramadol/acetaminofeno x placebo – RR: 6.89 [IC95%: 3.39; 14.00]; tramadol ER x placebo - RR: 3.13 [IC95%: 1.92; 5.08]; codeína CR x placebo - RR: 4.08 [IC95%: 1.66; 10.04]). As comparações da meta-análise em rede não mostraram diferença entre os opioides fracos (tramadol IR x codeína CR – RR: 5.29 [IC95%: 0.28; 99.22]; tramadol/acetaminofeno x codeína CR – RR: 1.69 [IC95%: 0.54; 5.31]; codeína CR x tramadol ER – RR: 1.30 [IC95%: 0.47; 3.63]), exceto entre codeína/APAP e tramadol ER, com maior risco de sonolência entre os pacientes tratados com codeína/APAP (RR: 3.05 [IC95%: 1.20; 7.78]).

7.2 Dor Neuropática

7.2.1 Efeitos desejáveis – Dor Neuropática

7.2.1.1 Desfecho Dor (mensurado por qualquer escala):

Para o desfecho de redução de dor neuropática, os estudos incluídos usaram duas escalas, a saber: a escala visual analógica (EVA) na visita final[52,53] e mudança desde a linha de base[54]; e a escala Likert de 5 pontos para avaliar dor nas extremidades inferiores nas últimas 48 horas (0=nenhuma, 1=leve, 2=moderado, 3=grave, 4=extrema)[55]. Em meta-análise de efeitos randômicos de diferença de médias padronizadas, observou-se que o tramadol de liberação controlada foi melhor do que o tramadol associado a acetaminofeno (tramadol/APAP), com DMP = -3,92 (IC 95%: -7,13 a -0,71). O

tramadol de liberação controlada também foi melhor do que o placebo, com DMP= -3,98 (IC 95%: -6,27 a -1,68). Porém, não houve diferença entre tramadol/acetaminofeno versus placebo na redução da dor (DMP= 0,06 [IC 95% -2,30 a 2,18]).

7.2.1.2 Desfecho melhora da dor >30%:

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

O risco relativo dos pacientes que receberam o placebo em relação ao tramadol/acetaminofeno foi de RR = 0,62 (IC 95%: 0,51 a 0,76) e heterogeneidade nula[52,54]. Mostrando que houve maior resposta (melhora maior que 30% da dor) nos pacientes tratados com a intervenção.

7.2.1.4 Desfecho qualidade de vida

Tramadol vs. placebo

O estudo de Boureau e colaboradores mensurou a qualidade de vida por meio da escala de Nottinhgam. Os autores reportaram que a qualidade de vida melhorou do dia 1 ao dia 43, sem diferença significativa entre os grupos (p=0,914). Os valores da visita final em média (DP) foram: tramadol 5,7 (6,0); placebo 6,7 (7,0)[53]. Já no estudo de Harati e colaboradores, os autores relataram que não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para percepção de saúde atual, estresse psicológico, funcionamento geral e para as escalas de sono (dados quantitativos não relatados)[55].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Para essa estimativa, foram utilizados os valores coletados pela ferramenta de inquérito de saúde SF-36, domínio saúde geral, considerando dados coletados na última visita. Segundo a meta-análise que incluiu apenas dois estudos[52,54], a DM entre os grupos para este desfecho foi de 3,85 (IC 95%: 0,46 a 7,25), I^2 = 32% a favor do tramadol. Ressalta-se, entretanto, a imprecisão da medida e que o limite inferior do IC 95% se aproxima da linha de não efeito.

7.2.1.5 Desfecho qualidade do sono

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Dois estudos avaliaram qualidade do sono nessa comparação. O estudo de Bennett e colaboradores utilizou o questionário do sono, composto de 12 perguntas para avaliar os hábitos de sono durante as quatro semanas prévias. Os escores são transformados para uma escala de 0 a 100 e usados para alimentar dois *indexes*: *Index* do sono seis (de seis questões) e o *Index* do sono 9 (de nove questões). Valores menores representam melhor sono. Houve melhora do sono em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois, p=0,74[52].

Já no estudo de Freeman e colaboradores, a interferência no sono foi avaliada pelo sistema interativo de resposta por voz. Os pacientes ligavam para o sistema e avaliavam a interferência do sono durante as últimas 24 horas por causa de dor nas extremidades inferiores de "0= não interfere" até "10=interfere completamente". Os autores reportam que tramadol/acetaminofeno (média = -2,95) foi associado a maior redução em interferência de sono do que o placebo (média = -1,88)[54].

7.2.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS – DOR NEUROPÁTICA

7.2.2.1 REAÇÕES ADVERSAS GERAIS

Tramadol vs. placebo

O estudo de Boureau e colaboradores reportou que o grupo tramadol teve 19 eventos em 64 pacientes (29,7%) em comparação com o placebo, que teve 20 eventos em 63 pacientes (31,8%)[53].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

De acordo com meta-análise de dois estudos, pacientes que fizeram uso de tramadol/APAP tiveram maior risco de ter eventos adversos do que aqueles que usaram placebo, com RR=1,18 (IC 95%: 1,04 a 1,33), com heterogeneidade alta (I^2=79%)[52,54].

7.2.2.2 NÁUSEA

Tramadol vs. placebo

O estudo de Harati e colaboradores reportaram 15 eventos de náusea no grupo tramadol (n=65) e dois eventos no grupo placebo (n=66)[55].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter náusea em comparação com os pacientes que receberam placebo, com RR=2,14 [IC95%: 1,34 a 3,40], com heterogeneidade moderada I^2=45%[52,54].

7.2.2.3 TONTURA

Tramadol vs. placebo

O estudo de Harati e colaboradores reportou três eventos no grupo tramadol e nenhum evento no grupo placebo[55].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter tontura do que quem recebeu placebo, com RR=2,46 [IC 95%: 1,20 a 5,02], com heterogeneidade baixa (I^2=15%)[52,54].

7.2.2.4 CONSTIPAÇÃO

Tramadol vs. placebo

O estudo de Harati e colaboradores reportou que houve 14 eventos de constipação no grupo tramadol (n=65,2%) e dois eventos no grupo placebo (n=66,3%)[55].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter constipação do que os pacientes que receberam placebo (RR=3,23 [IC 95%: 1,41 a 7,40]), com heterogeneidade nula (I^2=0%)[52,54].

7.2.2.5 SONOLÊNCIA

Tramadol vs. placebo

O estudo de Harati e colaboradores reportou oito eventos de sonolência no grupo tramadol (n=65,1%) e quatro eventos no grupo placebo (n=66,6%)[55].

Tramadol/acetaminofeno vs. placebo

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter sonolência do que os pacientes que receberam placebo (RR=2,62 [IC 95%: 1,24 a 5,54]), com heterogeneidade nula - I^2=0%[52,54].

7.3 Dor Oncológica

7.3.1 Efeitos desejáveis - Dor Oncológica

Tramadol vs. codeína

Foi incluído um ECR que avaliou opioides (codeína/acetaminofeno vs. tramadol vs. hidrocodona) em dor oncológica. Porém, o estudo incluído não reportou desfechos de eficácia[56]. Portanto, diante dos critérios de inclusão pré-estabelecidos neste relatório não foram encontrados estudos que avaliaram desfechos de eficácia na população de dor oncológica.

7.3.2 Efeitos indesejáveis - Dor Oncológica

Tramadol vs. codeína

Na comparação entre tramadol vs. codeína/acetaminofeno, as taxas de eventos adversos foram mais altas para o tramadol (p <0,05). Os cinco eventos adversos mais comuns no grupo tramadol foram: náusea (46,4%), sonolência (46,4%), tontura (41,1%), vômito (35,7%) e constipação (25%). Já para o grupo codeína/acetaminofeno, os cinco eventos adversos mais comuns foram: sonolência (35,6%), constipação (35,6%), náusea (28,8%), vômito (23,7%) e tontura (23,7%)[56].

7.4 Dor crônica não oncológica

Foi incluído um ECR que avaliou a dor não oncológica[51]. Os pacientes foram incluídos apresentando qualquer dor crônica que não fosse de origem oncológica e a comparação avaliada foi tramadol versus placebo.

7.4.1 Efeitos desejáveis - Dor Não Oncológica

7.4.1.1 Desfecho Dor:

Tramadol vs. placebo

Diante de um estudo incluído para este desfecho[51], de Craen e colaboradores mensuraram a diferença de intensidade da dor em uma hora após aplicação do tramadol por meio de escala visual analógica de 10 centímetros - desfecho principal. A DM de efeito analgésico entre os grupos foi de 0,5 cm (IC95%: -0,3 a 1,4), mostrando que não houve diferença de efeito analgésico de curto prazo entre o tramadol e o placebo.

7.4.2 EFEITOS INDESEJÁVEIS - DOR NÃO ONCOLÓGICA

Tramadol vs. placebo

De Craen e colaboradores[51] mostraram que 56 de 111 pacientes relataram um número total de 89 eventos adversos. Mais de 60% dos pacientes tratados com Tramadol relataram pelo menos um EA em comparação com 36% no grupo placebo. Dez pacientes do grupo Tramadol relataram náuseas/vômitos, enquanto não houve ocorrência do evento no grupo placebo. Tontura foi o evento adverso frequentemente mais relatado no grupo intervenção (Tramadol: n=20 vs. Placebo: n=8).

8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

8.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

A certeza das evidências foi avaliada tanto pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) quanto pelo *Confidence In Network Meta-Analysis* (CINeMA). A escolha da ferramenta aplicada dependeu se o conjunto das evidências foi proveniente de NMA, de meta-análises *pairwise* ou ECR. A avaliação completa está disponível no Material Suplementar 1.

A qualidade geral da evidência indireta (avaliada pelo CiNeMA) variou entre baixa e muito baixa para a maioria dos desfechos e comparações. Apenas alguns tiveram confiança moderada, como sumarizado abaixo (Quadro 4).

Quadro 4. Avaliação CINeMA da qualidade da evidência para dor musculoesquelética crônica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Confiança nos resultados
	Intervenção	placebo /comparador	
CodAPAP vs TramAPAP			
Dor por qualquer escala (n=1)	309	153	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

Incapacidade física por qualquer escala (n=1)	309	153	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=1)	76% (117)	71% (220)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência (n=1)	24% (37)	17% (54)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação (n=1)	21% (32)	11% (35)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodCR vs Pcbo			
Dor por qualquer escala (n=1)	51	52	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Dor pela escala visual analógica (n=1)	51	52	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Incidência de eventos adversos (n=1)	82% (42)	58% (30)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Sonolência (n=1)	39% (20)	10% (5)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Eventos adversos Constipação (n=1)	49% (25)	11% (6)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Morf vs Pcbo			
Dor por qualquer escala (n=1)	222	73	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Dor pela escala visual analógica (n=1)	222	73	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Incapacidade física por qualquer escala (n= 1)	222	73	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação (n=1)	146	73	⊕⊕⊕◯ MODERADA
TramAPAP vs Pcbo			
Dor por qualquer escala (n=5)	855	654	⊕⊕◯◯ BAIXA
Dor pela escala visual analógica (n=4)	663	544	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala (n=7)	1032	834	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=4)	688	455	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Sonolência (n=5)	803	710	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação (n=5)	803	710	⊕⊕◯◯ BAIXA
TramER vs Pcbo			
Dor por qualquer escala (n=6)	1647	642	⊕⊕◯◯ BAIXA
Dor pela escala visual analógica (n=4)	51	52	⊕⊕◯◯ BAIXA

Incapacidade física por qualquer escala (n=3)	528	529	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=4)	1157	566	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Sonolência (n=5)	2093	770	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação (n=6)	2.209	890	⊕⊕◯◯ BAIXA
TramIR vs Pcbo			
Dor por qualquer escala (n=2)	190	193	⊕⊕◯◯ BAIXA
Dor pela escala visual analógica (n=1)	127	127	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala (n=2)	190	193	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência (n=1)	146	73	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação (n=1)	63	66	⊕⊕◯◯ BAIXA
CodAPAP vs CodCR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodAPAP vs Morf			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodAPAP vs Pcbo			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
CodAPAP vs TramER			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodAPAP vs TramIR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodCR vs Morf			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
CodCR vs TramAPAP			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodCR vs TramER			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
CodCR vs TramIR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Morf vs TramAPAP			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Morf vs TramER			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Morf vs TramIR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
TramAPAP vs TramER			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
TramAPAP vs TramIR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
TramER vs TramIR			
Dor por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Dor pela escala visual analógica	-	-	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incapacidade física por qualquer escala	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Sonolência	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos Constipação	-	-	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

Legenda - CodAPAP = codeína associada a acetaminofeno; CodCR = codeína de liberação controlada; Morf = morfina de baixas doses; Pcbo = placebo; TramAPAP = tramadol associado a acetaminofeno; TramER = tramadol de liberação prolongada; TramIR = tramadol de liberação imediata.

A qualidade geral da evidência direta foi avaliada pela abordagem GRADE para os desfechos que foram sumarizados em meta-análises diretas ou de forma descritiva para dor musculoesquelética crônica (Quadro 5). Na comparação direta de tramadol versus placebo, a qualidade geral da evidência variou de baixa para muito baixa. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram o risco de viés dos estudos e a alta inconsistência entre os resultados e a imprecisão.

Na comparação direta de tramadol/acetaminofeno versus placebo, a qualidade geral da evidência variou de moderada a baixa. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência classificada como baixa foram o risco de viés e a alta inconsistência clínica entre os estudos. Por outro lado, nos desfechos que apresentaram qualidade da evidência moderada, o principal fator para o rebaixamento foi o risco de viés dos estudos incluídos.

Para a comparação direta entre codeína e placebo, só foi incluído um estudo, a qualidade geral da evidência foi baixa para ambos os desfechos avaliados. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento foi o risco de viés e a alta imprecisão do resultado.

Por fim, na comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno, a qualidade geral da evidência foi baixa para ambos os desfechos avaliados, envolvendo apenas um estudo. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão do resultado.

Quadro 5. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor musculoesquelética crônica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	Intervenção	Comparador	
Tramadol Vs. Placebo			
Alívio da dor pela escala de alívio da dor (n=1)	63	66	⊕⊕◯◯ BAIXA
Melhora da dor >30% (n=2)	140/319 (43,9%)	167/327 (51,1%)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Qualidade de Vida (Componente Físico SF-36) (n=2)	1.412	407	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Qualidade de Vida (Componente Mental SF-36) (n=2)	1.412	407	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Qualidade do Sono (qualquer escala) (n=3)	1.537	529	⊕⊕◯◯ BAIXA
Avaliação Global (qualquer escala) (n=3)	1.536	529	⊕⊕◯◯ BAIXA
Tramadol / acetaminofeno Vs. Placebo			
Alívio da dor pela escala de alívio da dor (n=3)	543	343	⊕⊕◯◯ BAIXA
Melhora da dor >30% (n=2)	327/140 (42,8%)	319/167 (52,3%)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Qualidade de Vida (Componente Físico SF-36) (n=3)	461	459	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Qualidade de Vida (Componente Mental SF-36) (n=3)	461	459	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Avaliação Global (qualquer escala) (n=2)	313	216	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Codeína vs. Placebo			
Qualidade do Sono (qualquer escala) (n=1)	51	52	⊕⊕◯◯ BAIXA
Avaliação Global (qualquer escala) (n=1)	51	52	⊕⊕◯◯ BAIXA

Tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno			
Alívio da dor pela escala de alívio da dor (n=1)	309	153	⊕⊕◯◯ BAIXA
Avaliação Global (qualquer escala) (n=1)	309	153	⊕⊕◯◯ BAIXA

8.2 DOR NEUROPÁTICA

A confiança geral da evidência indireta (avaliada pelo CiNeMA) foi classificada como baixa a muito baixa para o desfecho intensidade da dor (avaliado por qualquer escala) nas comparações avaliadas (Quadro 6). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram risco de viés, viés de relato, heterogeneidade e incoerência.

Quadro 6. Avaliação CINeMA da qualidade da evidência dor neuropática crônica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Confiança da evidência
	Intervenção	placebo	
Intensidade da dor (qualquer escala) (n=2)	Tramadol CR	Placebo	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Intensidade da dor (qualquer escala) (n=2)	Tramadol / acetaminofeno	Placebo	⊕⊕◯◯ BAIXA
Intensidade da dor (qualquer escala) (n=2)	Tramadol CR	Tramadol / acetaminofeno	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

CR: Liberação controlada.

A qualidade geral da evidência (avaliada pelo GRADE) entre tramadol vs. placebo para dor neuropática foi classificada como: i) muito baixa para o desfecho qualidade de vida; ii) certeza baixa para os desfechos incidência de EA, tontura e sonolência e iii) classificado como certeza moderada para náusea e constipação (
Quadro 7). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência nessa comparação foi o alto risco de viés, inconsistência, evidências indiretas e a alta imprecisão nos resultados de qualidade de vida. Para os desfechos de segurança, os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram o risco de viés e a alta imprecisão.

Já na comparação entre tramadol/acetaminofeno versus placebo para dor neuropática, a certeza na evidência foi classificada como muito baixa para os desfechos qualidade de vida, qualidade do sono, incidência de EA, constipação e sonolência. A certeza foi baixa para os desfechos melhora da dor >30%, náusea e tontura (Quadro 7). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência nessa comparação foram o alto risco de viés e evidência indireta, uma vez que foram incluídos dois estudos com condições de saúde diferentes.

Quadro 7. Avaliação GRADE da qualidade da evidência dor neuropática crônica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	Intervenção	placebo	
Tramadol Vs. Placebo			
Qualidade de vida (n=2)	129	129	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=1)	19/64 (29,7%)	20/63 (31,8%)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Náusea (n=1)	15/65 (23,1%)	2/66 (3%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Tontura (n=1)	3/65 (4,6%)	0/66 (0)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Constipação (n=1)	14/65 (22%)	2/66 (6%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Sonolência (n=1)	8/65 (12%)	4/66 (6%)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Tramadol/acetaminofeno Vs. Placebo			
Melhora da dor >30% (n=2)	155/316 (49,1%)	94/310 (30,3%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Qualidade de vida (SF-36) (n=2)	318	310	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=2)	214/318 (67,3%)	177/310 (57,1%)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Náusea (n=2)	50/318 (15,7%)	23/310 (7,4%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Constipação (n=2)	23/318 (7,2%)	7/310 (2,3%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
Sonolência (n=2)	24/318 (7,5%)	9/310 (2,9%)	⊕⊕⊕◯ MODERADA

8.3 Dor Oncológica

A qualidade geral da evidência foi muito baixa para os desfechos mensurados para dor oncológica: eventos adversos comuns (Quadro 8). Um dos fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0. Outro fator para o rebaixamento em dois níveis foi a imprecisão, devido a inclusão de apenas um estudo, com número amostral pequeno por grupo e que apresenta resultados somente descritivos da comparação tramadol vs. codeína/acetaminofeno.

Quadro 8. Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a comparação de tramadol vs. codeína/acetaminofeno em pacientes com dor oncológica

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	Tramadol	Codeína/acetaminofeno	
Eventos adversos: Náusea (n=1)	27/59 (46,4%)	208/56 (28,8%)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos: Sonolência (n=1)	27/59 (46,4%)	21/56 (35,6 %)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA
Eventos adversos: Tontura (n=1)	24/59 (41,1%)	14/56 (23,7%)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA

8.4 DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA

A qualidade geral da evidência foi baixa para os desfechos mensurados: intensidade da dor, medida pela escala visual analógica – EVA, e incidência de eventos adversas. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade foi número amostral pequeno em relação ao calculado, gerando imprecisão, e o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 (Quadro 9).

Quadro 9. Avaliação GRADE da qualidade da evidência para a comparação tramadol vs. placebo na dor crônica não oncológica.

Desfechos (número de estudos)	Número de participantes		Qualidade da evidência
	Tramadol	Placebo	
Dor (intensidade) pela escala visual analógica (n=1)	56	55	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incidência de eventos adversos (n=1)	36/56 (64%)	20/55 (36%)	⊕⊕◯◯ BAIXA

9 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Dor musculoesquelética: não houve diferença significativa entre tramadol versus morfina em baixas doses, codeína e codeína associada a acetaminofeno quanto à intensidade da dor e à incapacidade funcional (para este desfecho a codeína/APAP não foi contemplada). Também não houve diferença entre os tratamentos ativos em relação ao risco de eventos adversos gerais, constipação e sonolência; exceto maior risco de sono entre pacientes tratados com codeína associada a acetaminofeno em comparação ao tramadol. O tramadol (monodroga ou associado) foi superior ao placebo no alívio da dor, mas não diferente da codeína/acetaminofeno no alívio álgico. Quanto à redução categórica da dor, apenas o tramadol associado foi superior ao placebo, a monodroga não diferiu dele. Para a qualidade de vida, os resultados foram diferentes para o componente físico e mental. No primeiro, ambas as intervenções (tramadol e tramadol/acetaminofeno) foram superiores ao placebo; o que não ocorreu no segundo. No que concerne à qualidade do sono, tanto o tramadol ER quanto a codeína foram superiores ao placebo. Já na avaliação global, os fármacos tramadol

ER, tramadol/acetaminofeno e codeína foram superiores ao placebo, mas quando comparado tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno não houve diferença entre os tratamentos. Assim, a intervenção proposta não foi superior aos comparadores existentes no SUS tanto para os desfechos de eficácia quanto para os de segurança.

Dor neuropática: o tramadol de liberação controlada foi superior ao tramadol associado a acetaminofeno (tramadol/APAP) e melhor do que o placebo na redução da dor. O paciente que recebe tramadol/acetaminofeno tem maior probabilidade de ter resposta com redução de 30% da dor em comparação ao placebo. Resultados sobre a qualidade de sono e a qualidade de vida não foram conclusivos. Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo. Ademais, quem recebeu tramadol/acetaminofeno teve maior risco de ter náusea, tontura, constipação e sonolência, em comparação a placebo. Pacientes que receberam tramadol monodroga tiveram mais eventos adversos gerais, náusea, tontura, constipação e sonolência em comparação ao placebo. Nesta dor, o tramadol monodroga foi superior ao associado para o desfecho de eficácia - redução da dor. Ambos aumentaram os eventos adversos em relação ao placebo. Não foi possível concluir entre eles quanto à segurança.

Dor oncológica: para esta dor, a ponderação entre efeitos desejáveis e indesejáveis é limitada, uma vez que apenas um estudo reportou a dor, restrito a desfechos de segurança. Houve maiores taxas de eventos adversos no grupo tramadol que no grupo codeína/acetaminofeno.

Dor não oncológica: apenas um estudo sobre dor não oncológica foi contemplado e não houve diferença de efeito analgésico entre tramadol e placebo. Em contrapartida, mais de 60% dos pacientes tratados com tramadol relataram pelo menos um evento adverso em comparação a 36% que receberam placebo. Logo, não houve benefício da intervenção para dor não oncológica.

10 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

10.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Na análise de custo-minimização (ACM) realizada, o tratamento com tramadol teve maior custo do que o tratamento com codeína e morfina, considerando que os medicamentos apresentam mesma eficácia e segurança. A análise completa está disponível no Material Suplementar 2.

Dessa forma, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e R$ 104,40 do tramadol em relação aos medicamentos morfina e codeína, respectivamente, conforme apresentado no Quadro 10.

Quadro 10. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com tramadol comparado à codeína e morfina

Custo incremental/ paciente/ ano (análise de custo minimização)		
TRAMADOL	-R$ 385,20	-R$ 104,40
R$ 385,20	**MORFINA**	R$ 280,80
R$ 104,40	-R$ 280,80	**CODEÍNA**

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.

10.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

No intuito de simular o impacto financeiro da incorporação do tramadol para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do sistema público de saúde, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) comparada ao tratamento atual com morfina de baixa dose e codeína, disponíveis no PCDT da Dor Crônica. Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos (2022 - 2026). A análise detalhada encontra-se no Material Suplementar 3 do presente documento.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a média de pacientes que receberam os medicamentos codeína e morfina de baixa dose nos últimos três anos, por meio do PCDT da Dor Crônica. Estes dados foram extraídos da base de dados SABEIS (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). Considerou-se morfina de baixa dose quando utilizada a dosagem de 30mg/dia[57].

Foram inseridos na análise apenas os custos diretos de aquisição dos medicamentos, não sendo considerados os custos que poderiam ser evitados com a superioridade clínica do tramadol e custos associados ao tratamento dos eventos adversos. Para os cálculos dos custos anuais da intervenção (tramadol) e dos comparadores (codeína e morfina de baixa dose), foram considerados os preços disponíveis na base de compras públicas do Banco de Preços em Saúde (BPS). Foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021.

Considerando as premissas acima, foram estimados dois cenários: o cenário base, no qual o tramadol não é uma opção terapêutica, e o cenário alternativo, que considera a incorporação do tramadol com uma taxa de difusão de 5% ao ano, iniciando com 30% e finalizando com 50% no quinto ano (2022 - 2026).

Estima-se que a incorporação do tramadol para o tratamento de dor crônica poderá acarretar um impacto orçamentário incremental de 1,6 milhão de reais no primeiro e em torno de 11 milhões ao final de cinco anos (Tabela 1).

Tabela 1. Impacto orçamentário da incorporação do tramadol para o tratamento de dor crônica.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Impacto orçamentário cenário base	R$9.506.422,96	R$9.579.622,42	R$9.653.385,51	R$9.727.716,58	R$9.802.620,00	R$48.269.767,46
Impacto orçamentário cenário alternativo	R$11.137.131,09	R$11.495.109,21	R$11.816.894,75	R$12.184.315,41	R$12.569.197,64	R$59.202.648,10
Impacto orçamentário incremental	R$1.630.708,13	R$1.915.486,80	R$2.163.509,24	R$2.456.598,84	R$2.766.577,64	R$10.932.880,64

11 ACEITABILIDADE

Há discussões na literatura que apontam a possibilidade de que médicos e provedores de saúde apresentem alguma opiofobia, ou seja, receio de prescrever opioides por causa de seus eventos adversos, receio de que o paciente venha a desenvolver dependência, vício ou abuso. Entretanto, é necessário que pacientes com dor crônica leve a moderada 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 terapêutica deve ser individualizada e pode envolver etapas, como a titulação da dose, ajustes e transição para uma prescrição racional e segura[62].

A questão do comportamento médico acerca de opioides já foi proposta 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[63]. Barreiras de implementação citadas pelos médicos foram a resistência dos pacientes (66%), barreiras financeiras ao tratamento não farmacológico (63%) e falta de disponibilidade do tratamento não farmacológico (63%). A maioria dos respondedores sentiram que aumentar a cobertura do tratamento de dor crônica por parte das seguradoras de saúde (60%) e a disponibilidade dos serviços de tratamento de dor crônica (55%) iriam facilitar a implementação das diretrizes[63]. Os prescritores também pediram educação médica continuada sobre manejo de pacientes exigentes, resistentes ou que não aderem ao uso crônico de opioides (58%) e instrução sobre outras opções que não os opioides para o manejo de dor crônica (44%). Os formatos mais desejáveis para educação médica contínua eram grupos pequenos (31%) e cursos online (23%)[63].

Em outro inquérito, a maioria dos provedores de serviços de saúde (60,8%) não estavam confiantes em sua habilidade de manejar dor crônica. Nesse estudo, os provedores que reportaram ter confiança no cuidado de 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 podem ser mais efetivas em melhorar o conhecimento, as atitudes e as crenças dos prescritores[64].

Já na visão dos pacientes com dor crônica, suas expectativas podem ser o maior determinante da satisfação com os serviços de saúde[31]. Defende-se que, se a experiência da dor é individual, o manejo 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[31,65,66]. A satisfação com o cuidado pode aumentar a adesão ao tratamento, melhorando o desfecho da dor[67]. Manejar as expectativas 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 manejo da dor deve prover 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 se as expectativas forem discutidas[31]. Por fim, é importante ressaltar que os estudos incluídos no presente relatório não avaliaram adesão e aceitabilidade às diferentes opções terapêuticas.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, preparações à base de codeína, morfina e tramadol, inclusive as preparações misturadas a um ou mais componentes fazem parte da lista das substâncias entorpecentes (A2) da Portaria nº 344 de 1998. A venda desses medicamentos é restrita à apresentação de receita de controle especial apresentada em duas vias[68]. Codeína e morfina já são medicamentos incorporados no SUS e pertencem ao elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do Ministério da Saúde. A implementação do tramadol, caso seja incorporado, será direcionada à assistência farmacêutica do SUS e seu financiamento será debatido pela Comissão Intergestores Tripartite.

Há necessidade de considerar que a conduta seja individualizada, discutida entre médicos e pacientes. Além disso, cabe também a reflexão sobre a necessidade de educação continuada para a classe médica para prescrição segura, educação dos pacientes sobre os riscos de não usar corretamente esses medicamentos, com garantia do acesso a medidas farmacológicas e não farmacológicas para o manejo da dor[8,11,69]. 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[15].

13 RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações de tramadol para o tratamento de dor crônica em agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) internacionais, como *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Scottish Medicines Consortium* (SMC). O tramadol foi avaliado pelo CADTH, mas não consta na lista de reembolso local, apesar de uma diretriz clínica canadense de 2010[70] sugerir a codeína e o tramadol como opções terapêuticas de primeira linha para dor leve a moderada. O tramadol/APAP não é recomendado pelo SMC para o tratamento sintomático de dor moderada a grave.

Não foi encontrada avaliação do tramadol pelo NICE e a diretriz[71] de manejo farmacológico de dor neuropática em adultos não considera o fármaco como opção terapêutica inicial. O documento considera-o apenas como terapia de resgate, aguda - quando necessária. Ademais, a agência do Reino Unido está elaborando uma diretriz sobre avaliação e tratamento da dor crônica e outra sobre prescrição segura e descontinuação/retirada do uso de longo prazo de medicamentos causadores de dependência e passíveis de abuso, que, até março/2021, não haviam sido publicadas. Também foi feita busca adicional no site da INAHTA e os únicos documentos encontrados foram os do CADTH.

No Programa de Benefícios Farmacêuticos da Austrália - PBS, o medicamento composto (tramadol/APAP) foi avaliado tanto para dor crônica quanto aguda[72]. O PBAC não recomendou o fármaco para ambas as indicações e observou que, se usado para dor crônica, há incerteza adicional na eficácia e segurança[72]. No PBS, já há formulações de tramadol (de liberação sustentada - SR, imediata – IR e líquida) subsidiadas. Contudo, apenas as formulações de liberação sustentada de tramadol são reembolsadas para tratamento contínuo em dor crônica[72]. O tramadol IR 50 mg era, até 2019, listado no PBS para titulação de dose em dor crônica, limitado a duas repetições. Contudo, após revisão das restrições impostas aos opioides no âmbito do PBS, o PBAC recomendou que a lista para titulação da dose deveria ser excluída, restringindo o uso do tramadol IR 50 mg apenas para dor aguda[73].

14 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™, foi empregada 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)[74-76].

Foram identificados 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
Fasinumab	Antagonista de receptor NGF	Subcutânea Intravenosa	**Fase 3[a]** Dor crônica relacionada à dor lombar; osteoartrite de joelho ou quadril	**Anvisa, EMA, FDA** Sem registro
Resiniferatoxin	Agonista de receptor VR-1	Intra-articular	**Fase 3[b]** Dor crônica relacionada à osteoartrite de joelho	**Anvisa, EMA, FDA** Sem registro
Tanezumab	Antagonista de receptor NGF	Subcutânea	**Fase 3** Dor crônica relacionada à osteoartrite[a] de joelho; dor oncológica[c]	**Anvisa e EMA, FDA** Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; 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*; ORL-1 – do inglês, opioid receptor-like-1; NGF – fator de crescimento neural, do inglês *nerve growth fator*; receptor VR-1 – receptor vaniloide 1. [a] Concluído; [b] Ainda não recrutando; [c] 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[77,78]. 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 acetoaminofeno, analgésicos não esteroidais ou opioides[79].

Por sua vez, o tanezumabe está em fase 3 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[80,81]. 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[82].

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[83]. A eficácia do medicamento para alívio de dor oncológica (por via intratecal) também está sendo testada, mas ainda em fase 2 de pesquisa clínica[82].

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal objetivo do presente relatório foi avaliar a eficácia e a segurança do tramadol (intervenção de interesse) em comparação com codeína ou morfina de baixas doses em pacientes com dor crônica. Após a realização da busca sistemática da literatura, 24 publicações foram incluídas, sendo que duas delas se referiam ao mesmo estudo. Assim, no

total, 23 estudos (ECRs) foram considerados. Como não foram encontrados estudos de comparação direta entre tramadol e os comparadores existentes no SUS (codeína ou morfina de baixas doses), os resultados foram analisados por meio de comparações indiretas, quando possível, a fim de estimar o efeito relativo para tais comparações de interesse. A maioria dos estudos incluídos avaliaram os efeitos dos opioides na dor musculoesquelética crônica (n= 17)[34-51], seguido por dor neuropática (n=4)[52-55] e, por fim, com apenas um estudo, os grupos de dor oncológica (n=1)[56] e não-oncológica (n=1)[51]. O último incluiu pacientes sem especificação da origem ou mecanismo de dor.

As evidências clínicas sumarizadas mostram que, no geral, os tratamentos foram superiores ao placebo na população de dor crônica (independente da doença de base), seja monodroga ou associado a acetaminofeno. Porém, quando as tecnologias foram comparadas entre si, não apresentaram diferença significativa com relação aos desfechos de eficácia e segurança. Há algumas exceções nesses resultados, dependendo do tipo de dor. Por exemplo, nos estudos envolvendo pacientes com dor musculoesquelética crônica, houve maior risco de eventos adversos de sonolência entre pacientes tratados com codeína associada a acetaminofeno em comparação ao tramadol. Os resultados para qualidade de vida, avaliada por meio de dois componentes – físico e mental, também diferiram. No componente físico, as intervenções tramadol e tramadol/acetaminofeno foram superiores ao placebo; já no componente mental, não houve diferença entre grupos em ambas as comparações. Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluídos apresentaram alto risco de viés e a qualidade da evidência foi baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos.

No que diz respeito aos estudos de dor neuropática, a exceção apresentada foi que o tramadol de liberação controlada foi superior ao tramadol associado a acetaminofeno na redução da dor. Porém, os pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo, náusea, tontura, constipação e sonolência. Nesta classificação de dor, metade dos estudos teve alto risco de viés e a outra metade, risco incerto. A qualidade geral da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos avaliados. Em pacientes com dor oncológica, não foram incluídos estudos que avaliaram eficácia, porém houve maior incidência de eventos adversos naqueles tratados com tramadol comparado a codeína/acetaminofeno. O risco de viés desse estudo foi classificado como incerto e a qualidade da evidência foi muito baixa. Por fim, em pacientes com dor não oncológica, a exceção apresentada foi que não foi houve diferença entre tramadol e placebo para intensidade da dor, enquanto o grupo tramadol obteve maior proporção de eventos adversos do que aqueles que receberam placebo. Esse estudo apresentou alto risco de viés e, para os desfechos avaliados, a qualidade da evidência foi avaliada como baixa. Em suma, a intervenção proposta não foi superior aos comparadores existentes no SUS tanto para os desfechos de eficácia quanto para os de segurança.

As principais limitações deste relatório foram: 1) não ter apresentado evidências diretas na comparação entre codeína e tramadol ou da comparação entre morfina em baixas doses e tramadol, para as diferentes classificações de dor; 2) a maioria dos estudos apresentavam alto risco de viés; e 3) todos os estudos incluídos avaliaram o efeito do tramadol pré

e pós-tratamento imediato e não se sabe o efeito do tramadol a longo prazo. Neste ponto, cabe ressaltar que os intervalos mais curtos de tratamento foram de 10 dias e um tratamento de quatro meses de duração foi o máximo. Sendo assim, por se tratar do uso de opioides em doenças crônicas, seria importante avaliar os efeitos do medicamento a longo prazo.

A intervenção em questão (tramadol) não foi recomendado na maioria das quatro agências internacionais de ATS avaliadas (NICE, CADTH, PABAC e SMC). Apenas no PBAC que as formulações de liberação sustentada do fármaco são reembolsadas para uso contínuo em dor crônica.

Sobre a análise de custo-minimização dos opioides em questão para o tratamento da dor crônica no SUS, os custos incrementais anuais do tratamento com o tramadol foram superiores ao do tratamento com morfina em baixa dose e codeína. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e R$ 104,40 do tramadol em relação aos medicamentos morfina em baixa dose e codeína, respectivamente. O tratamento da dor crônica apresenta um impacto relevante para os sistemas de saúde, devido à alta prevalência e aos custos do tramadol. Considerando a demanda aferida de pacientes com dor crônica que utilizam a atenção especializada no SUS, a estimativa é que a incorporação do tramadol gere um incremento nos gastos, com relação ao tratamento atual de dor crônica com morfina em baixa dose e codeína, de aproximadamente 1,6 milhão de reais no primeiro e em torno de 11 milhões ao final de cinco anos. As principais limitações das análises econômicas deste relatório foram: 1) as incertezas quanto à prevalência de dor crônica e do consumo de morfina e codeína no Brasil; e 2) não foram abordados os custos adicionais associados ao tratamento dos eventos adversos e custos relacionados à incapacidade devido à dor crônica.

16 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O presente relatório foi apreciado na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, ocorrida no dia 06 de maio de 2021. A plenária recomendou o encaminhamento do relatório para consulta pública com parecer inicial desfavorável à incorporação de tramadol em razão de não ser superior em eficácia tampouco em segurança aos opioides disponíveis no SUS codeína e morfina, utilizada em baixa dose. Ademais, a possibilidade de incorporação do tramadol ao elenco do SUS teria impacto no orçamento aumentando os custos. Por esses motivos, a comissão recomendou, preliminarmente, a sua não incorporação.

17 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 48 ficou vigente no período entre 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 95 contribuições, sendo 27 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 68 pelo formulário para contribuições 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-2021-encerradas).

17.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Das 27 contribuições técnico-científicas recebidas, 18 se tratava de duplicações de outras contribuições, abordaram um tema diferente ou não continham informação adicional (em branco). Três anexos foram recebidos e avaliados de acordo com os critérios pré-estabelecidos no relatório. A recomendação preliminar da Conitec foi desfavorável à incorporação da tecnologia e cerca de metade das contribuições recebidas (52%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Vale ressaltar que apesar de 48% das contribuições terem sido declaradas como favorável à recomendação preliminar da Conitec, é possível que este percentual esteja equivocado, uma vez que, nenhuma explicação apresentou argumentos ou opiniões favorecendo a não inclusão da tecnologia.

17.1.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (88,9%) e quase majoritariamente, predominado por profissionais de saúde (87,5%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 48 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	24	88,9%
Paciente	1	3,7%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	3,7%
Profissional de saúde	21	77,8%
Interessado no tema	1	3,7%
Pessoa Jurídica	3	11,1%
Secretaria Estadual de Saúde	1	3,7%
Sociedade Médica	1	3,7%
Grupos/associação/organização de pacientes	1	3,7%
Total	27	100%

Os principais meios que as pessoas tiveram conhecimento sobre consulta pública em vigor foram nas redes sociais (33%), seguido pelo contato com amigos, colegas ou profissionais de trabalho (30%), associação/entidade de classe (15%), o site da Conitec (11%) e o Diário Oficial da União (7%). Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (75%), de cor branca (75%), faixa etária de 25 a 39 anos (50%) e da região Sudeste (41%) (Tabela 5).

Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 48 por meio do formulário técnico científico.

Características		N	%
Sexo	Feminino	18	75%
	Masculino	6	25%
Cor ou Etnia	Amarelo	1	4%
	Branco	18	75%
	Indígena	0	0
	Pardo	5	21%
	Preto	0	0
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	1	4%
	25 a 39	12	50%
	40 a 59	9	38%
	60 ou mais	2	8%
Regiões brasileiras	Norte	2	7%
	Nordeste	1	4%
	Sul	8	30%
	Sudeste	11	41%
	Centro-oeste	4	15%
	País estrangeiro	1	4%

17.1.2 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE PESSOA JURÍDICA

Foram recebidas três contribuições de pessoas jurídicas, no entanto nenhuma delas apresentou argumentações específicas sobre a evidência clínica, avalição econômica, ou o impacto orçamentário da tecnologia em avaliação (tramadol).

Uma das contribuições solicitava a revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Dor Crônica, com vistas a inclusão de referência à dor por infecção pela *Chikungunya* e/ou inclusão do "CID 10 A92.0 Febre de Chikungunya". Ressalta-se que a dor crônica foi definida no presente protocolo como qualquer dor com duração dos sintomas acima de

três meses. Portanto, pacientes com dor crônica decorrente da *Chikungunya* estão contemplados neste protocolo de uso. A Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais e Coordenação de Farmácia e Terapêutica ainda enviou uma nota técnica sobre tratamento da dor com opioides pós-infecção por *Chikungunya.* O texto foi avaliado, porém o presente relatório é destinado somente à dor crônica, visto que foi solicitado abranger para dor aguda da *Chikungunya*. Para isso, qualquer pessoa (física ou jurídica) pode submeter um dossiê para a avaliação formal da Conitec.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), através da Comissão de Fibromialgia, Dor e Outras Lesões de Partes Moles, sugeriu a disponibilização da pregabalina, duloxetina e tramadol pelo SUS, via Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, visto que beneficiaria um grande contingente de pacientes. Para o presente relatório, serão consideradas somente as informações referentes ao tramadol. A Sociedade Brasileira de Reumatologia envio uma nota técnica como anexo e os critérios discutidos sobre o tramadol foram avaliados. Esta nota técnica tinha como base os argumentos da diretriz *European League Against Rheumatism (EULAR)*[84] e de um ensaio clínico aberto para pacientes com fibromialgia[85]. A diretriz faz uma recomendação favorável, porém fraca sobre o uso de tramadol para pacientes com fibromialgia, enquanto o ensaio clínico mostrou que tramadol foi superior ao placebo para pacientes com fibromialgia. Os dados do presente relatório também mostraram que tramadol é superior o placebo, porém não é superior a codeína e morfina em baixa dose. Além disso, a análise de custo-minimização das tecnologias supracitadas para o tratamento da dor crônica no SUS mostrou que os custos incrementais anuais do tratamento com o tramadol foram superiores ao do tratamento com morfina de baixa dose e codeína.

Por fim, o Instituto Oncoguia ressaltou a importância do tratamento adequado da dor no SUS e que atualmente, o arsenal terapêutico disponível no SUS está limitado o que faz reduzir, substancialmente, o campo de atuação do médico oncologista/paliativista.

> *"(...) Os medicamentos analisados, sejam eles opióides ou não, não devem ter como único critério de avaliação em ATS sua eficácia e segurança, itens estes já ultrapassados pela avaliação realizada pela própria autorização de comercialização interna dos mesmos junto à ANVISA. Além destes fatores, devem ser levados em consideração, também, seus efeitos adversos e a taxa de aderência dos pacientes ao tratamento proposto, visto que a manifestação de efeitos colaterais, o grau de tolerância a eles e o uso regular do medicamento são fundamentais para o sucesso terapêutico. Os medicamentos em questão, que receberam recomendação preliminar desfavorável à sua incorporação no SUS pela Conitec, são - (boa parte deles) considerados essenciais pela OMS e necessários para o manejo adequado da dor crônica oncológica. Em suma,*

existe uma grande necessidade de conferir ao prescritor a possibilidade de alternância de drogas para o sucesso terapêutico no controle da dor em pacientes cuja adaptação aos medicamentos para dor atualmente disponíveis no SUS é falha. Os tratamentos até então negados são também uma opção importante para os casos que falham e/ou não aderem bem às opções hoje disponíveis no SUS. O SUS, como sistema universal, igualitário e integral, deve garantir o seguimento das ações em saúde em todas as etapas terapêuticas, sendo portanto, o tratamento adequado da dor, etapa essencial a ser cumprida no tocante aos cuidados paliativos. Ainda, vale frisar que sob o aspecto econômico/social, tem-se que pacientes com dor não controlada geram custos diretos e adicionais, não somente para o sistema público de saúde (mais idas aos PS e interrupções do tratamento contra o câncer), mas, igualmente, para os sistemas previdenciários e de assistência social, tendo em vista, por exemplo, os afastamentos periódicos e incapacidades permanentes para o trabalho que tal situação pode gerar. Por fim, o Oncoguia defende a inclusão das terapias objeto destas consultas, com vias ao fiel cumprimento do princípio da integralidade das ações de assistência à saúde no SUS. Frisa, também, que o tema merece maior engajamento do poder público e sociedades médicas, visando inclusive a criação de um PCDT exclusivo para o tratamento da dor do câncer, para que, de fato, consigamos assegurar um tratamento oncológico sem dor a todos os pacientes, sejam os assistidos pela Saúde Suplementar, sejam os assistidos pelo SUS. Afinal, ter câncer e realizar um tratamento oncológico não significa nem nunca deverá significar sentir dor, seja ela a dor física ou a dor psicológica."

Apesar da importante discussão, o Instituto não enviou nenhuma referência ou anexo para que a evidência apresentada fosse reavaliada. Até o presente momento, diante da literatura apresentada, o tramadol é superior ao placebo para condições de dor crônica, mas não parece ser superior à codeína e à morfina em baixa dose, além de ser mais custoso. A literatura atual de tramadol para pacientes com câncer ainda é escassa visto que apenas um ensaio clínico randomizado, com tamanho amostral acima de 50 pacientes por grupo foi identificado mostrando, por meio de evidência de qualidade muito baixa, que tramadol tem mais efeitos adversos comparado a codeína associada a acetaminofeno. Novos estudos ainda são necessários para aumentar a certeza nos resultados.

17.1.3 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE PESSOA FÍSICA

Foram recebidas 24 contribuições de pessoas físicas, sendo a maioria advindas de profissionais da saúde (n=21). Apenas uma contribuição foi realizada por paciente, uma contribuição por familiar e uma por pessoa interessada no tema. Dentre todas as contribuições, apenas uma apresentou anexo para avaliação.

CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Um total de 17 contribuições técnico-científicas de profissionais da saúde concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC à não incorporação da tecnologia e 11 discordaram.

Dentre as contribuições que concordaram, 15 contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas duas contribuições e estavam equivocadas, porque de acordo com os argumentos apresentados eles incentivaram a inclusão do tramadol:

> *"Muito necessário aumentar o leque de opções de analgésicos de maior potência para tratamento da dor crônica. Ampla evidência sobre uso de opioides obedecido a escada analgésica da OMS. As vezes o paciente é mal tratado porque não tem acesso a essas medicações.*

> *"É importante tratar qualquer tipo de dor. Tratar a dor crônica é melhorar a qualidade de vida do paciente."*

Dentre as 11 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, oito estavam em branco ou se referiam a outra tecnologia, não avaliada nesta consulta pública. As três contribuições que apresentaram argumentos foram:

> *"Entendo ser necessário para o alívio de dores de maior intensidade"*

> *"Pacientes com fibromialgia podem ter benefício com o uso de tramadol, por agir inibindo recaptação de serotinina. Já a codeina e morfina não tem este efeito e não são eficazes no*

tratemento da fibromialgia. Portanto, o tramadol poderia ser considerado como alternativa para pacientes com fibromialgia que não respondem a terapêutica usual.

"Tramadol é um opioide atipico que atua em receptores mu e também recapta serotonina, o que ajuda no tratamento de dores neuropáticas e mistas mais do que codeina e morfina apenas, por isso deveria ser incorporado ao sus."; Sobre as evidências clínicas: *"tramadol está nos guidelines para dor neuropática mundiais - IASP e nacionais – SBED";* Sobre a avaliação econômica: *"quando usamos o tramadol no tratamento da dor podemos usar menos medicamentos, evitando por exemplo os antidepressivos como a amitriptilina, que quando se usa codeina ou morfina deverá ser associada para o tratamento da dor neuropática."*

Por fim, ao avaliar as três contribuições técnico-científicas advindas de pacientes (n=1), de familiar, amigo ou cuidador (n=1) e de pessoas interessadas no tema (n=1), nenhuma dessas contribuições trouxe argumentações ou anexos sobre a tecnologia. Ambas estas contribuições estavam em branco.

17.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

Das 69 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 29 se tratava de duplicações de outras contribuições, abordaram um tema diferente ou não continham informação adicional (em branco). Foram recebidos três anexos que foram avaliados de acordo com os critérios pré-estabelecidos no relatório. Destaca-se que 12 participantes (17,4%) declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 32 (46%) contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec, 35 (51%) contrárias e 2 (3%) opinaram com "não concordo e não discordo". Porém, vale ressaltar que apesar de 46% das contribuições terem sido declaradas como favorável à recomendação preliminar da Conitec, é possível que este percentual esteja equivocado, uma vez que, apenas duas contribuições apresentaram argumentos ou opiniões favorecendo a não inclusão da tecnologia.

17.2.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES

Todas as contribuições de experiência ou opinião foram realizadas por pessoas físicas (98,6%), sendo que uma pessoa não respondeu como intitulava o seu tipo de contribuição. Destaca-se que grande parte das contribuições recebidas foram de profissionais de saúde (55,1%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4. Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 48 de acordo com a origem.

Tipo de Contribuição	N	%
Pessoa Física	68	98,6%
Paciente	11	16,2%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9	13,1%
Profissional de saúde	38	55,1%
Interessado no tema	10	14,5%
Pessoa Jurídica	0	0

Os principais meios que as pessoas tiveram conhecimento sobre consulta pública em vigor foram as redes sociais (32%), seguido pelo contato de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (35%), associação/entidade de classe (13%) e o site da Conitec (13%). Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (81%), de cor branca (76%), faixa etária de 40 a 59 anos (49%) e residentes na região Sudeste (61%) (Tabela 5).

Tabela 5. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 48 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Características		N	%
Sexo	Feminino	55	81%
	Masculino	13	19%
Cor ou Etnia	Amarelo	3	4%
	Branco	52	76%
	Indígena	0	0
	Pardo	8	12%
	Preto	5	7%
Faixa etária	menor 18	0	0
	18 a 24	2	3%
	25 a 39	29	45%
	40 a 59	32	49%
	60 ou mais	2	3%
Regiões brasileiras	Norte	0	0
	Nordeste	4	6%

Sul	14	20%
Sudeste	42	61%
Centro-oeste	8	12%
País estrangeiro	1	1%

17.2.2 EXPERIÊNCIA COMO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Foram recebidas 38 contribuições sobre a experiência de profissionais da saúde com a tecnologia, destas 17 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC à não incorporação da tecnologia e 21 discordaram.

Dentre as contribuições que concordaram, dez contribuições estavam em branco. Assim, foram avaliadas sete contribuições que apresentaram argumentação. Destas, apenas duas contribuições argumentaram a favor da não incorporação da tecnologia, as outras contribuições que concordaram com a recomendação preliminar estavam equivocadas, porque de acordo com os argumentos apresentados eles incentivaram a inclusão do tramadol.

> *"Realmente o tramadol não é superior à codeína e tem muitos mais efeitos colaterais."*

> *"Na prática clínica assistencial, não evidenciamos vantagens terapêuticas no uso de tramadol em relação a morfina."*

Estas contribuições estão de acordo com os dados que foram sumarizados no relatório. Por outro lado, dentre as 21 contribuições que discordaram da recomendação preliminar da CONITEC, seis estavam em branco. Foram avaliadas 17 contribuições e todos os argumentos relatados eram a favor da incorporação do tramadol.

> *"O tramadol é uma ótima medicação para controle da dor crônica, principalmente em pacientes com fibromialgia que tem diversos efeitos colaterais com outros medicamentos, além de ser um medicamento considerado dual, com ação nas vias da dor."*

> *"Na realidade morfina em baixa dose e codeina são praticamente a mesma terapia, visto ser a codeina uma pro droga da morfina, por este motivo entendo que para termos mais opções de tratamento para os pacientes com dor moderada deveríamos dispor do tramadol que tem melhor perfil para dor neuropática."*

"Tramadol é muito bem utilizado na prática clínica, principalmente no pós-operatório e por vezes usamos off label na via SC. Além do mais, é uma ótima opção para os pacientes que tem problemas com a metabolização da codeina (CYP450)."

"O uso de opioides não deve ter como única indicação a eficácia e segurança, mas seu perfil de efeitos adversos e a aderência do paciente, visto que a manifestação de efeitos colaterais e o uso regular são fundamentais para o sucesso terapêutico. Dessa forma o cloridrato de tramadol, assim como outros opioides (oxidocona, buprenorfina transdermica), são medicamentos necessários para manejo de dor crônica oncológica ou não oncológica, visto que a rotação de opioides é um recurso comum e fundamental para o sucesso terapêutico no controle da dor. Os medicamentos disponíveis atualmente no protocolo de dor crônica limitam muito o manejo adequado da dor. O argumento também apresentado de aumento do impacto orçamentário a meu ver é falho, pois paciente com dor não controlada gera custos diretos para o sistema de saúde (maior número de atendimentos em pronto-socorro, exames complementares e internações hospitalares), além de custos indiretos (ausência ao trabalho, impacto psicológico e social)."

Destaca-se que o PTC segue metodologia específica na sua elaboração, no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica. As contribuições recebidas foram consideradas e relatadas na presente análise de consulta pública. Porém, a pergunta de pesquisa deste PTC, assim como, os critérios de inclusão foram definidos a priori e em comum acordo entre especialistas, Ministério da Saúde (Comitê Gestor e áreas técnicas), associações de coletivo de pacientes, sociedade médicas e metodologistas. Portanto, foi considerada para a avaliação da evidência científica e econômica o que foi acordado durante a reunião de escopo. A opinião clínica de especialista é importante, no entanto, é considerada o nível de evidência mais frágil de acordo com os seus níveis de hierarquia da evidência.

Foi anexada apenas uma referência pelos profissionais da saúde para avaliação, que foi a diretriz clínica da ESMO (*European Society for Medical Oncology*)[86] sobre o controle da dor em adultos com câncer. A diretriz recomenda o uso de tramadol para dor leve a moderada do câncer, em combinação com analgésicos não opioides [III, C]. A recomendação do nível III, C, utilizada pela ESMO, significa que a recomendação é baseada em estudos de coorte prospectivos, que a evidência é insuficiente para eficácia ou benefício e não supera o risco ou as desvantagens (eventos adversos, custos, entre outros) do uso da tecnologia. Esses resultados, embora provenientes de estudos observacionais, estão de acordo

com o presente relatório, uma vez que o tramadol apresentou eficácia similar a codeína e morfina de baixas doses, porém os eventos adversos foram ligeiramente maiores com o tramadol e sua incorporação impacta em maiores custos.

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tramadol, os profissionais de saúde mencionaram os seguintes itens:

- O tramadol tem um potencial analgésico maior em algumas situações quando comparado com a codeína;
- Bom controle de Dor Oncológica;
- Alívio duradouro da dor e menos sedativo;
- Melhor controle da dor nos pacientes em cuidados paliativos;
- O tramadol é uma boa alternativa para o controle de dor moderada, apresenta baixa dependência dos usuários;
- Melhora de dor refratária;
- Alívio da dor mista e nociceptiva, como medicações de resgate em crises, nos casos crônicos.
- Poucos efeitos colaterais;
- Tramadol possui atividade serotoninérgica, característica útil para pacientes com dores crônicas. Possui menor risco de complicações graves que a morfina.

Por outro lado, os profissionais relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tramadol:

- Náuseas e vômitos;
- Sonolência;
- Constipação intestinal;
- Muitos pacientes intolerantes ao tramadol;
- Difícil acesso para o sistema SUS, para serviços que tratam dor e cuidados paliativos, mas não são UNACON ou CACON;
- Adição e taquifilaxia;
- Vertigem;
- Depressão respiratória;
- Dependência.

17.2.3 EXPERIÊNCIA COMO PACIENTE

Foram recebidas 11 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias. Destas, seis concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, quatro discordaram e uma opinou como “não concordo e não discordo”.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, cinco contribuições estavam em branco ou equivocadas discutindo sobre outro medicamento. Apenas uma contribuição apresentou argumentos e, na verdade discordava da recomendação preliminar **de não incorporação** da tecnologia, pois se baseou no seguinte fundamento:

> *"Tomo remédio para dor por conta da fibromialgia, mas agora também faço uso por conta do câncer"*

Dentre as quatro contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec, todas apresentaram argumentos que se basearam nos seguintes fundamentos:

> *"O tratamento para dor crônica é essencial, as tecnologias existentes devem ser disponibilizadas e todos os pacientes beneficiados."*

> *"Nenhum paciente deve sofrer com dor."*

> *"Eu faço uso contínuo de opioides fracos e fortes. Tenho doença degenerativa na cervical. Dor crônica incapacitante. E esses medicamentos são essenciais para minha qualidade de vida. Sem eles, é impossível suportar as dores. Já tive desmaios que ocasionaram lesões graves (quebrei ossos da face em 2 lugares, cortes, contusões em várias partes do corpo, incluindo o crânio), fiquei desacordada por um grande período. As dores, principalmente da cervical, causam tonturas, desmaios, vômitos e incapacidade de levantar."*

É importante salientar que de acordo com a escada de dor da Organização Mundial da Saúde (OMS), há três classes de medicamentos analgésicos: não opioides – analgésicos e anti-inflamatórios (OMS I), opioides fracos (OMS II) e fortes (OMS III). O presente relatório avaliou opioides equianalgésicos visando a incorporação do tramadol. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020[87], atualmente no SUS, há dois medicamentos que poderiam ser considerados, a codeína (classificado como opioide fraco) e a morfina utilizada em baixas doses (apesar de ela tradicionalmente ser classificada como opioide forte, quando utilizada em baixas doses pode produzir equivalência analgésica a de um opioide fraco)[22,23]. Portanto, os pacientes não estarão desassistidos caso a recomendação se mantenha.

Dois pacientes enviaram 24 anexos que se referiam aos dados pessoais destes pacientes, como por exemplo: solicitações médicas de exames de imagem e os respectivos resultados; receitas médicas incluindo prescrições medicamentosas e órteses; solicitação de afastamento do trabalho; e fotos do paciente. Todos os anexos foram avaliados, porém apenas um dos anexos se referia à prescrição de tramadol, entre outros medicamentos já disponíveis no SUS.

Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tramadol, os pacientes mencionaram os seguintes itens:

- Alívio da dor aguda e crônica;
- Redução significativa do quadro de dor;
- Diminui a sensação depressiva trazida pela dor prolongada;
- Melhora a qualidade de vida.

Por outro lado, os pacientes relataram os seguintes **efeitos negativos** associados ao uso do tramadol:

- A falta de um tratamento adequado, nos torna uma pessoa dependente;
- Constipação;
- Apenas o alto custo mensal que compromete meu orçamento

17.2.4 EXPERIÊNCIA COMO FAMILIAR, CUIDADOR OU RESPONSÁVEL

Foram recebidas nove contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas quatro concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC e cinco discordaram.

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, foram avaliadas somente três contribuições que tinham algum argumento e, na realidade, estas contribuições estavam equivocadas, conclusão obtida por meio dos seguintes fundamentos:

> *"No tratamento da dor oncológica o uso de opioides fracos se faz fundamental para a melhora da qualidade de vida do paciente."*

> *"Tudo é válido para os pacientes que sentem dor constantes, independente de serem oncológicos ou não."*

“Concordo que os medicamentos devem ser fornecidos pelo SUS”.

Foram cinco contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Destas, duas contribuições não apresentavam conteúdo e, portanto, três contribuições foram avaliadas e proporcionaram argumentações que se basearam nos seguintes fundamentos:

> *“Na minha opinião o uso com menos dose será mais viável para conforto do paciente menos gasto ao governo facilitando a vida do paciente.”*

> *“A forma como a dor é tratada no SUS deve ser melhorada, e pacientes precisam ser tratados com dignidade. Negar ao paciente alternativas para uma vida com menos dor é no mínimo tortura.”*

> *“Essas medicações são essenciais pra auxílio na qualidade de vida de quem já sofre diariamente com dores. Ninguém merece ter uma vida de dor ininterrupta sem acesso a medicamentos que possa lhes oferecer algum alívio.”*

Nenhuma das contribuições advindas de familiar, cuidador ou responsável enviou anexo. Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tramadol, foram mencionados os seguintes itens:

- Alívio efetivo da dor;
- Praticidade na administração;
- Facilidade de adesão ao tratamento.

Por outro lado, os familiares e/ou cuidadores relataram apenas a constipação como o **efeito negativo** associados ao uso do tramadol.

17.2.5 EXPERIÊNCIA COMO INTERESSADOS NO TEMA

Foram recebidas dez contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas quatro concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, cinco discordaram e uma opinou como "não concordo e não discordo".

Dentre as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar de não incorporação da tecnologia, apenas uma apresentou argumentação e estava equivocada porque na verdade foi a favor da incorporação do tramadol:

> *"Se deu resultado positivo para alguns é uma alternativa."*

Por outro lado, dentre as contribuições que discordaram com a recomendação preliminar da Conitec, uma não apresentou argumentações e duas argumentações se referiam a outra tecnologia, não avaliada nesta consulta pública. As duas contribuições de pessoas interessadas no tema foram:

> *"Oferecer alternativas no tratamento da dor crônica é indispensável, pois muitos pacientes não irão responder somente a um modo."*

> *"O valor do investimento não é alto em consideração ao benefício para a população."*

Nenhuma das contribuições advindas de pessoas interessadas no tema enviou anexo. Com relação aos **efeitos positivos** relacionados ao uso do tramadol, foi mencionado o alívio e amenização da dor, inclusive na dor neuropática. Já sobre os efeitos negativos, uma contribuição mencionou que alguns efeitos colaterais surgem, mas que são manejáveis com o ajuste de dose e correto acompanhamento da equipe médica.

17.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

A consulta pública nº 48 ficou vigente no período entre 27/05/2021 e 15/06/2021. Foram recebidas 95 contribuições, sendo 27 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 68 pelo formulário para contribuições experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Nas contribuições técnico-científicas poucas referências foram enviadas para avaliação e nenhum critério específico

foi questionado, seja sobre evidência clínica, avaliação econômica ou impacto orçamentário. Dentre os comentários gerais das contribuições técnico científicas foi questionada a solicitação de uso do tramadol para pacientes com dor por infecção pela *Chikungunya*; o uso do tramadol para oncologia paliativa; e para fibromialgia. Nas contribuições sobre experiência de pacientes, profissionais, familiares ou pessoas interessadas no tema, eles opinam principalmente sobre a melhora e controle da dor, o aumento da qualidade de vida e a baixa dependência dos usuários quando comparado a outros opioides. Sobre os efeitos negativos do tramadol, profissionais que tiveram experiência com a tecnologia relataram, principalmente, náuseas e vômitos; sonolência; constipação intestinal; depressão respiratória; e que muitos pacientes intolerantes ao tramadol.

18. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 100ª reunião ordinária, no dia 04 de agosto de 2021, deliberaram por unanimidade pela não incorporação do tramadol para o tratamento da dor crônica. O Plenário considerou que não houve evidências adicionais suficientes para alterar a recomendação inicial, além de ressaltarem os medicamentos já disponíveis no SUS para o tratamento da dor crônica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 646/2021.

19. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 7 DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o tramadol para o tratamento da dor crônica.

Ref.: 25000.062260/2021-32, 0022535972.

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, o tramadol para o tratamento da dor crônica.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia 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 Fica revogada a Portaria nº 47, de 20 de julho de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 137, de 22 de julho de 2021, Seção 1, pág. 76, conforme preceitua o art. 53 da Lei nº 9.784/99.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

20. REFERÊNCIAS

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain. 2015;156(6):1003-1007.

2. Sa KN, Moreira L, Baptista AF, et al. Prevalence of chronic pain in developing countries: systematic review and meta-analysis. Pain Rep. 2019;4(6):e779.

3. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 2011;11(1):770.

4. de Castro S, Cavalcanti IL, Barrucand L, et al. [Implementing a chronic pain ambulatory care: preliminary results]. Rev Bras Anestesiol. 2019;69(3):227-232.

5. Alonso Monteiro Bezerra M, Hellwig N, da Rocha Castelar Pinheiro G, et al. Prevalence of chronic musculoskeletal conditions and associated factors in Brazilian adults - National Health Survey. BMC Public Health. 2018;18(1):287.

6. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. 2019;160(1):19-27.

7. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. Pain. 2016;157(4):791-796.

8. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. JAMA. 2016;315(15):1624-1645.

9. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S133-153.

10. Els C, Jackson TD, Kunyk D, 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. 2017;10:CD012509.

11. Marchetti Calônego MA, Sikandar S, Ferris FD, et al. Spread the Word: There Are Two Opioid Crises! Drugs. 2020;80(12):1147-1154.

12. Berterame S, Erthal J, Thomas J, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. The Lancet. 2016;387(10028):1644-1656.

13. Garcia JBS, Lopez MPG, Barros GAM, et al. Latin American Pain Federation position paper on appropriate opioid use in pain management. Pain reports. 2019;4(3).

14. Manjiani D, Paul DB, Kunnumpurath S, et al. Availability and utilization of opioids for pain management: global issues. Ochsner J. 2014;14(2):208-215.

15. Krawczyk N, Greene MC, Zorzanelli R, et al. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009-2015. Am J Public Health. 2018;108(5):666-668.

16. Seya M-J, Gelders SF, Achara OU, et al. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy. 2011;25(1):6-18.

17. Wertheimer G, Mathieson S, Maher CG, et al. The Prevalence of Opioid Analgesic Use in People with Chronic Noncancer Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Pain Med. 2021;22(2):506-517.

18. Moreira de Barros GA, Calonego MAM, Mendes RF, et al. [The use of analgesics and risk of self-medication in an urban population sample: cross-sectional study]. Rev Bras Anestesiol. 2019;69(6):529-536.

19. Analgesics Anti-inflammatory Drugs and Antipyretics. In: Martindale: The Complete Drug Reference. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2021. Thomson Micromedex, Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Last reviewed: 2010-08-20; last modified: 2013-12-18. Data do acesso: 03/08/20201.Disponível em: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/784B4C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C821A0/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=17192-a&contentSetId=30

20. Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. 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;123(3):739-748.

21. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. BMC Medicine. 2010;8(1):8.

22. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-154.

23. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68.

24. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução injetável 50mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

25. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução oral 100mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

26. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - Comprimidos revestidos de liberação prolongada 50 mg e 100 mg. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

27. Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. British journal of pharmacology. 2015;172(2):324-333.

28. Organization WH. Achieving balance in national opioids control policy: guidelines for assessment. Geneva: World Health Organization; 2000. 2007.

29. Organization WH. Briefing note: Access to controlled medications programme. Geneva: WHO. 2008.

30. Bekkering GE, Bala MM, Reid K, et al. Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. Neth J Med. 2011;69(3):141-153.

31. Geurts JW, Willems PC, Lockwood C, et al. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. Health Expect. 2017;20(6):1201-1217.

32. Dyer O. WHO retracts opioid guidelines after accepting that industry had an influence. British Medical Journal Publishing Group; 2020.

33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic reviews. 2016;5(1):1-10.

34. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. Am J Ther. 2011;18(3):216-226.

35. Babul N, Noveck R, Chipman H, et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage. 2004;28(1):59-71.

36. Burch F, Fishman R, Messina N, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. J Pain Symptom Manage. 2007;34(3):328-338.

37. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2004;31(1):150-156.

38. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, et al. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current Therapeutic Research. 2001;62(2):113-128.

39. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1391-1401.

40. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, et al. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 2007;23(7):1615-1626.

41. Lee JH, Lee CS, Ultracet ERSG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. Clin Ther. 2013;35(11):1830-1840.

42. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, et al. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther. 2004;26(11):1774-1782.

43. Mullican WS, Lacy JR, Group T-A-S. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther. 2001;23(9):1429-1445.

44. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 2000;27(3):764-771.

45. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol. 2004;31(12):2454-2463.

46. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther. 2003;25(4):1123-1141.

47. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther. 2002;24(2):282-297.

48. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. Curr Med Res Opin. 2012;28(10):1617-1634.

49. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol. 2000;27(3):772-778.

50. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. J Pain Symptom Manage. 2002;23(4):278-291.

51. de Craen AJ, Lampe-Schoenmaeckers AJ, Kraal JW, et al. Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Pain Symptom Manage. 2001;21(3):210-217.

52. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med. 2003;114(7):537-545.

53. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2003;104(1-2):323-331.

54. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):147-161.

55. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology. 1998;50(6):1842-1846.

56. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med. 2007;10(1):56-60.

57. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.

58. Morphine Dosage oral. (2018). In Drugs. MedTap.

59. Morpihne Dosage IV, IM. (2018). In Drugs, MedTap.

60. Morphine Sulfate. In: IBM Micromedex Drug Ref [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited 2020 Out 30]. www.micromedexsolutions.com

61. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther. 2006;28(12):2052-2060.

62. Coluzzi F, Taylor Jr R, Pergolizzi Jr JV, et al. Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três" Ts"-titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). Revista Brasileira de Anestesiologia. 2016;66(3):310-317.

63. Busse JW, Douglas J, Chauhan TS, et al. Perceptions and Impact of the 2017 Canadian Guideline for Opioid Therapy and Chronic Noncancer Pain: A Cross-Sectional Study of Canadian Physicians. Pain Research and Management. 2020;2020.

64. Pearson AC, Moman RN, Moeschler SM, et al. Provider confidence in opioid prescribing and chronic pain management: results of the Opioid Therapy Provider Survey. J Pain Res. 2017;10:1395-1400.

65. Elwyn G, Edwards A, Gwyn R, et al. Towards a feasible model for shared decision making: focus group study with general practice registrars. BMJ. 1999;319(7212):753-756.

66. Barlow T, Griffin D, Barlow D, et al. Patients' decision making in total knee arthroplasty: a systematic review of qualitative research. Bone & joint research. 2015;4(10):163-169.

67. Albrecht G, Hoogstraten J. Satisfaction as a determinant of compliance. Community dentistry and oral epidemiology. 1998;26(2):139-146.

68. JOCHIMSEN PR, YES JR RN. Appraisal of codeine as an analgesic in older patients. Journal of the American Geriatrics Society. 1978;26(11):521-523.

69. de Villa E. Toronto Overdose Action Plan: Status Report 2020.

70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medicines optimisation in chronic pain. Key therapeutic topic 2017 [updated 16 January 2017; cited 2021]. www.nice.org.uk/guidance/ktt21

71. NICE. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.

72. PBAC. TRAMADOL HYDROCHLORIDE WITH PARACETAMOL, Tablet containing tramadol hydrochloride 37.5 mg with paracetamol 325 mg, Zaldiar®, Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd. Public Summary Document - March 2018 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Tramadol-hydrochloride-with-paracetamol-psd-march-2018

73. PBAC TGA Prescription Opioid Regulatory Reforms Public Summary Document – December 2019 PBAC Meeting. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-12/tga-prescription-opioid-regulatory-reforms.

74. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

75. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en.

76. US Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: https://www.fda.gov/.

77. 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; 2020 jun [citado 14 de abril de 2021]. Report No.: NCT02620020. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620020.

78. 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; 2020 ago [citado 14 de abril de 2021]. Report No.: NCT03285646. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03285646.

79. Dakin P, Kivitz AJ, Gimbel JS, et al. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2020.

80. 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 BACKGROUND OPIOID THERAPY [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mar [citado 19 de abril de 2021]. Report No.: NCT02609828. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609828.

81. 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; 2019 jun [citado 19 de abril de 2021]. Report No.: NCT02709486. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709486.

82. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: https://clarivate.com/products/cortellis/.

83. Sorrento Therapeutics, Inc. 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; 2020 set [citado 14 de abril de 2021]. Report No.: NCT04044742. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044742.

84. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318-328.

85. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. J Clin Rheumatol. 2000;6(5):250-257.

86. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120p.:il. color.

87. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência 2020; 217 p. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename.

Parecer Técnico-Científico

Tramadol para o tratamento de dor crônica

Brasília-DF
2021

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado como parte da conduta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dor crônica e tem por objetivo avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário do tramadol para tratamento da dor crônica, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este parecer técnico científico (PTC) 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).

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflito de interesses com a matéria.

RESUMO EXECUTIVO

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

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

População alvo: Pacientes com dor crônica de qualquer origem, seja oncológica, não oncológica, musculoesquelética ou neuropática.

Tecnologia: Tramadol, comercializado como: Tramal®, Tramal Retard®, ANANGOR®, KELTIX®, NOVOTRAM®, TIMASEN SR®, TRAMALIV®, ATRACE®, DAISAN®, Gésico Duo®, PARATRAM®, REVANGE®, TILESTAL®, TROL PAR®, ULTRACET®, ZALDIAR®

Comparador: Codeína e morfina em baixa dose (ofertados pelo SUS), mas também placebo e codeína associada a acetaminofeno.

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Foram encontrados 10.980 registros nas plataformas de busca Pubmed e EMBASE em 12 de dezembro de 2019. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado por quatro revisores (duas duplas independentes). Um total de 126 textos completos foram avaliados. Ao final, 24 artigos foram incluídos na revisão, sendo que dois deles se referem ao mesmo estudo, totalizando 23 estudos – todos ensaios clínicos randomizados (ECR). Os 24 artigos incluídos foram publicados entre 1998 e 2013, e incluíram pessoas com dor musculoesquelética em sua maioria (n= 18), seguido por dor neuropática (n=4) e os grupos de dor oncológica (n=1) e não-oncológica (n=1). Esta última sem especificação da origem ou mecanismo de dor. Não foram encontrados estudos de comparação direta entre a intervenção de interesse (tramadol monodroga ou associado) e os comparadores disponíveis no SUS (codeína ou morfina de baixas doses). Por esse motivo, quando possível, foram feitas comparações indiretas a fim de estimar o efeito relativo para as comparações de interesse. Assim, as comparações incluídas foram: 1) tramadol vs. placebo; 2) tramadol/acetaminofeno vs. placebo; 3) codeína vs. placebo; 4) baixas doses de morfina vs. placebo; 5) tramadol vs. codeína/acetaminofeno e 6) tramadol/acetaminofeno vs. codeína/acetaminofeno.

Síntese das evidências científicas: Dos estudos relacionados a **dor musculoesquelética**, metade foi classificada como tendo alto risco de viés (n=9) e a outra metade classificada com risco de viés incerto (n=9). Onze estudos contemplavam pacientes com Osteoartrite - OA, um com Artrite Reumatoide - AR, cinco estudos com dor lombar e um estudo com dor mista (OA e lombar). As comparações incluídas foram: tramadol de liberação prolongada (ER) versus placebo (n=8); tramadol/acetaminofeno versus placebo (n=6); tramadol de liberação imediata (IR) versus placebo (n=1); morfina versus placebo (n=1); codeína versus placebo (n=1) e, por fim, codeína/acetaminofeno versus tramadol/acetaminofeno (n=1). Quando os tratamentos ativos foram comparados entre si (por meio de meta-análises em rede - NMA), não houve diferença significativa entre eles em relação aos desfechos primários de intensidade da dor e incapacidade funcional. Por

outro lado, nas comparações diretas entre os opioides em questão vs. placebo, os principais desfechos avaliados foram alívio da dor, melhora da qualidade de vida e da qualidade do sono. Para estes desfechos, não foram feitas NMA porque não permitiram resposta às comparações de interesse (tramadol vs. codeína ou tramadol vs. morfina em baixas doses). O alívio da dor foi superior no grupo tramadol, comparado ao placebo (tramadol: 0,43 vs. placebo: -0,57; p = 0,004 [um estudo]), também foi superior para tramadol/acetaminofeno comparado ao placebo (Diferença Média, DM: 0,59; Intervalo de Confiança, IC 95% 0,06 a 1,12) [2 estudos]). Para o desfecho qualidade de vida, os resultados foram estratificados entre componente físico e mental. No componente físico, a intervenção foi superior ao placebo na comparação tramadol vs. placebo (DM: -0,73 [IC 95% -1,35 a -0,10]; p = 0,02, I^2= 0%), apesar do tamanho do efeito ser pequeno [dois estudos]; e na comparação tramadol/acetaminofeno vs. placebo (DM: 1,39; IC 95% 0,12 a 2,65 [três estudos]). Porém, para o componente mental, não houve diferença entre os grupos em ambas as comparações (DM: -0,18 [IC 95% -081, a 0,44]; p=0,48; I^2= 0% [dois estudos]; DM: 1,15 [IC 95% -0,26 a 4,65] [três estudos]). Para o desfecho qualidade do sono, tanto o tramadol ER (DM: -4,57 [IC 95% -6,74 a -2,41]; p<0,001, I^2= 0% [dois estudos]) quanto a codeína (DM: -12,6 [IC 95% -21,65 a -3,55]) foram superiores ao placebo. Os desfechos de segurança foram avaliados por meio de NMA. Não houve diferença entre os tratamentos ativos em relação ao risco de eventos adversos, constipação e sonolência. Exceto maior risco de sonolência entre pacientes tratados com codeína/APAP versus tramadol ER (RR: 3,05 [IC 95% 1,20 a 7,78]).

Para **dor neuropática**, foram incluídos quatro estudos, dois com alto risco de viés e dois com algumas preocupações. Os estudos contemplavam pacientes com fibromialgia, neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética. Dois estudos comparavam tramadol/acetaminofeno versus placebo e dois, tramadol versus placebo. Para redução de dor avaliada por NMA, observou-se que o tramadol de liberação controlada foi superior ao tramadol/acetaminofeno (tramadol/APAP) (DMP = -3,92 [IC 95%: -7,13 a -0,71]). O tramadol de liberação controlada também foi superior ao placebo (DMP = -3,98 [IC 95%: -6,27 a -1,68]). Existe uma probabilidade significativamente maior de o paciente que receber tramadol/acetaminofeno ter redução de 30% da dor em comparação ao paciente que receber placebo. Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo, náusea, tontura, constipação e sonolência.

Dor oncológica só foi avaliado por um estudo, que comparou tramadol vs. codeína/acetaminofeno e reportou somente desfechos de segurança. Houve taxas de eventos adversos mais altas no grupo tramadol (p <0,05), sendo náusea, sonolência, tontura, vômito e constipação os mais comuns.

Igualmente, **dor não oncológica** só foi avaliada por um estudo, que comparou tramadol versus placebo após uma hora da aplicação. Quanto à intensidade da dor, não houve diferença de efeito analgésico de curto prazo entre os grupos (DM: 0,5 cm [IC95%: -0,3 a 1,4]). Em contrapartida, mais de 60% dos pacientes tratados com tramadol relataram pelo menos um evento adverso em comparação a 36% com placebo.

Qualidade da evidência: A qualidade da evidência foi avaliada pelo CINeMA, quando geradas comparações indiretas por meio de NMA, e pelo GRADE quando as estimativas foram obtidas de comparações diretas. Em geral, a qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos mensurados nas populações com dores musculoesquelética e neuropática. Nos pacientes com dor oncológica a qualidade da evidência foi muito baixa e naqueles com dor não oncológica a qualidade da evidência foi baixa para os desfechos considerados.

1 CONTEXTO

1.1 OBJETIVO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do tramadol, em comparação ao placebo, codeína e morfina em baixa dose para o tratamento de pacientes com dor crônica de qualquer origem, seja musculoesquelética, neuropática, oncológica ou não-oncológica.

1.2 MOTIVAÇÃO PARA A ELABORAÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Solicitação de elaboração de estudos de Avaliação da Tecnologia em Saúde, para atualização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica.

Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi sugerido que opioides fracos fossem avaliados, especificamente o cloridrato de tramadol para o tratamento da dor crônica de qualquer origem, seja musculoesquelética, neuropática, oncológica ou não-oncológica.

2 PERGUNTA DE PESQUISA

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

Tabela 6: Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos]) estruturada e elaborada pela Secretaria Executiva da Conitec.

P	Pacientes com dor crônica, de qualquer origem
I	Cloridrato de tramadol (monodroga ou associado)
C	Codeína (monodroga ou associado), morfina em baixa dose (até 30mg/dia) e placebo
O	Primários: Eficácia (dor, incapacidade e qualidade de vida) e segurança (incidência de eventos adversos gerais) Secundários: Eficácia (rigidez, redução categórica da dor, qualidade do sono e qualidade geral) e segurança (incidência de eventos adversos específicos, por exemplo: incidência de tontura ou náusea)
S	Ensaios clínicos randomizados e *crossover*

2.1 POPULAÇÃO

Foram incluídos estudos envolvendo adultos e/ou crianças de ambos os sexos e que apresentavam, como critério de inclusão, dor crônica, com duração dos sintomas acima de três meses. A origem álgica poderia ser:

- Dor crônica primária;
- Dor crônica musculoesquelética;
- Dor crônica neuropática;
- Dor crônica relacionada ao câncer;
- Dor crônica pós cirúrgica e pós-traumática;
- Dor crônica orofacial e cefaleia;
- Dor crônica visceral.

Estudos que incluíram uma mistura de participantes com sintomas agudos e crônicos foram incluídos somente se os dados para a amostra crônica fossem relatados separadamente. Estudos em que os participantes incluídos não tinham critério explícito de dor por pelo menos três meses, mas apresentavam média de duração dos sintomas acima de três meses ou o diagnóstico da dor era compatível com dor crônica, como fibromialgia ou osteoartrite, também foram incluídos.

2.2 INTERVENÇÃO

A intervenção de interesse foi o cloridrato de tramadol, administrado via por oral (comprimidos ou cápsulas), solução oral ou injetável. Não houve restrição das doses utilizadas.

2.3 COMPARADOR

A escolha do comparador não foi restrita ao opioide fraco disponível no SUS (codeína). Contemplou também a morfina utilizada em baixas doses (que pode produzir analgesia equivalente a um opioide fraco e listada na RENAME 2020) e os opioides ou opiáceos registrados no Brasil. Para tanto, foram elencados todos os narcóticos disponíveis para uso no país, com indicação específica para dor crônica (em bula) e utilizados em doses equianalgésicas a um opioide fraco. Desse processo, foi considerado também codeína associada a acetaminofeno. Placebo também foi elencado como um comparador. Importante salientar que esta ampliação se justificou para construção das *network* meta-análises – NMA e para gerar estimativas indiretas das comparações de interesse. Assim, foram incluídos estudos que pudessem ter as seguintes comparações:

a) tramadol versus placebo;

b) tramadol versus baixas doses de morfina (até 30mg/dia);

c) tramadol versus codeína;

d) codeína versus placebo;

e) codeína versus baixas doses de morfina;

f) baixas doses de morfina versus placebo;

Nas seis comparações acima citadas, os medicamentos poderiam estar associados ou não ao paracetamol (acetaminofeno). Exceto morfina, que não há apresentação combinada comercializada no Brasil para tal finalidade.

2.4 DESFECHOS

Para este relatório, foram elencados a priori, na reunião de escopo, sete desfechos de interesse: a) intensidade da dor; b) incapacidade funcional; c) qualidade de vida; d) percepção de melhora global; e) absenteísmo/ presenteísmo; f) avaliação do sono; e g) eventos adversos. Contudo, apenas um estudo incluído (Bennet, 2003[1]) reportou absenteísmo/ presenteísmo, de modo que o desfecho não pode ser analisado para a maioria das dores contempladas neste documento. Ressalta-se que os desfechos foram priorizados em comum acordo entre especialistas, Ministério da Saúde (Comitê Gestor e áreas técnicas), associações de coletivo de pacientes, sociedade médicas e metodologistas.

Os desfechos primários foram dor e incapacidade, mensurados por qualquer escala. Também não houve restrição na escala utilizada para os desfechos secundários. As escalas e questionários incluídos no presente relatório estão apresentadas na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7. Descrição das escalas ou questionários.

Escalas	Objetivos	Pontuação
Dor		
Escala Visual Analógica (EVA)	Avalia a intensidade da dor nas últimas 48 horas.	Escala varia de 0 a 100 mm, em que 0 mm = sem dor e 100 mm = dor extrema
Escala Numérica de dor (END)	Avalia a intensidade da dor nas últimas 24 horas.	Escala pode ser de 11 pontos, em que 0 = sem dor e 10= dor extrema. OU

Escalas	Objetivos	Pontuação
		Escala de quatro pontos (0 = nenhuma, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave)
Pain Relief Rating Scores (PRRS)	Avalia o alívio da dor lombar atual em relação à fase de triagem.	A pontuação varia de uma escala Likert de seis pontos (alívio completo = 4, muito alívio = 3, alívio moderado = 2, alívio leve = 1, nenhum alívio = 0, pior dor = -1).
Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)	Avalia componentes sensoriais e afetivos da dor.	A soma da escala total varia de 0 a 45 pontos, sendo interpretada como quanto maior a pontuação, pior.
Western Ontario McMaster Universities (WOMAC) escore dor	Avalia intensidade da dor nas últimas 48h	Escala Visual de 100mm. Varia de 0mm = nenhuma dor, a 100mm= dor extrema). OU Escala de cinco pontos (1 nenhum, 2 leve, 3 moderado, 4 grave, 5 extremo). Soma da escala é obtida somando as respostas das 5 perguntas da seção "quantidade de dor" e depois multiplicando por 0,50. Escala final varia de 2,5 a 12,5 pontos.
Incapacidade		
WOMAC escore função física	Subescala que avalia funcionalidade física relacionada a OA	Escala Visual de 1700mm, sendo quanto maior o valor pior a função física. OU Escala de 5 pontos (nenhum, leve, moderado, grave, extremo). Soma da escala é obtida somando as respostas das 17 perguntas da seção "função física" por 0,147. Escala final varia de 2,5 a 12,5 pontos.
***Oswestry Disability Index* (ODI)** OU ***Korean Oswestry Disability Index* (K-ODI)**	Avalia incapacidade funcional relacionada a dor na coluna. Inclui dez seções de seis proposições, cada uma avaliada em uma escala de 0 a 5, enquanto os valores relativos são relatados (pontuação total / pontuação total possível X 100%).	Uma pontuação mais alta indica uma incapacidade pior.
***Roland Morris Disability Questionnaire* (RDQ)**	Avalia incapacidade funcional relacionada a dor na coluna, com base nas últimas 24h.	As pontuações variam de 0 (nenhuma incapacidade) a 24 (muita incapacidade física).
***Fibromyalgia Impact Questionnaire - physical impairment* (FIQ):**	A subescala FIQ de função física avalia funcionamento físico dos pacientes relacionado a fibromialgia e o número de dias em que o paciente se sentiu bem.	A escala é composta por duas questões: A questão um tem 11 subitens (de a – j), que são avaliados em uma escala do tipo Likert de quatro pontos. Some todos os itens e dividida a soma pelo número de itens respondidos; multiplique esse valor por 3,33. A questão dois tem apenas um item que varia de 0 a 7 em relação aos dias que o paciente se sentiu bem. Para calcular a pontuação, inverta a pontuação (para que um número mais alto indique deficiência). Em seguida, multiplique a nova pontuação por 1,43.

Escalas	Objetivos	Pontuação
		Pontuações mais altas indicam maior impacto da fibromialgia no funcionamento.
Rigidez		
WOMAC escore rigidez	Subescala que avalia rigidez devido OA	Escala Visual de 200mm, sendo quanto maior a pontuação pior a rigidez. OU WOMAC rigidez, em uma escala de 5 pontos (nenhum, leve, moderado, grave, extremo). Soma da escala é obtida somando as respostas das 2 perguntas na seção "quantidade de rigidez articular" por 1,25. Escala final varia de 2,5 a 12,5 pontos.
Fibromyalgia Impact Questionnaire – stiffness	A subescala FIQ de rigidez avalia a rigidez dos pacientes relacionado a fibromialgia.	Apenas um item com opção de resposta em escala linear horizontal que varia de 10 cm. Pontuações mais altas indicam maior rigidez
Qualidade de vida		
Short Form – 36 (SF-36) *OU* ***Korean Short Form – 36 (K-SF-36)***	Avalia qualidade de vida por meio de 36 itens 36 itens que especificam subescalas de bem-estar físico, social e mental do paciente.	Os escores do SF-36 são pontuados entre 0 e 100, e escores mais altos indicam maior qualidade de vida. No entanto, as pontuações altas no domínio de transição de saúde relatado indicam uma pior qualidade de vida.
Avaliação Global		
Patient global assessment	Avalia melhora global do paciente, em relação a eficácia clínica	Escala varia de zero a sete pontos, sendo 0= marcadamente pior e 7= marcadamente melhor. Ou seja, escala invertida, quanto maior a pontuação pior. Pontuações mais altas indicam maior impacto da fibromialgia no trabalho.
Absenteísmo/ presenteísmo		
Fibromyalgia Impact Questionnaire - work missed	Avalia o número de dias que o paciente não foi ao trabalho devido a fibromialgia	Escala varia de zero a sete dias. Para calcular a pontuação, multiplique o número de dias escolhido por 1,43.
Avaliação do sono		
Chronic Pain Sleep Inventory	Avalia a qualidade geral do sono durante a semana anterior	Escala visual analógica de 100 mm (0 = muito ruim, 100 = excelente).
Sleep questionnaire - sleep index 9 (PSQI)	Avalia a qualidade do sono durante o último mês. São dezenove itens que avaliam sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna no último mês.	A pontuação total varia de 0 a 21 pontos, em que a pontuação mais alta indica pior qualidade do sono. Uma pontuação global do PSQI maior que cinco indica grandes dificuldades em pelo menos dois componentes ou dificuldades moderadas em mais de três componentes.

2.5 TIPOS DE ESTUDOS

Foram considerados para inclusão somente os delineamentos de ensaios clínicos randomizados (ECR) e *crossover*. Estudos quase randomizados, estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos), seleção de amostra por conveniência e análises secundárias de estudos que não respeitavam à randomização inicial não foram selecionados. Da mesma forma, estudos *crossover* sem um período de *washout* entre os dois tratamentos e resumos de congresso sem publicação final foram excluídos. Além disso, devido a quantidade de evidência clínica disponível, foram excluídos os estudos com número de participantes inferior a 50 por grupo.

As revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos de opioides supracitados para dor crônica, sejam descritivas ou que continham meta-análise *pairwise* ou em rede recuperadas na busca, foram consideradas neste PTC como fonte para busca manual. Como a pergunta de pesquisa do presente PTC não foi integralmente contemplada em nenhuma das revisões, decidiu-se por checar os estudos individuais de cada revisão com possível critério de inclusão. Portanto, todos os estudos individuais das revisões sistemáticas foram avaliados e incluídos como referência manual, caso não tivessem sido incluídos previamente na busca.

3 BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS

Foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança do tramadol (monodroga ou associado) para o tratamento da dor crônica, com base na pergunta de pesquisa estruturada acima.

As estratégias de busca foram realizadas no dia 12/12/2019, nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 12. Após a busca, foi realizada uma validação na base de dados Epistemonikos e realizada uma busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos e das revisões sistemáticas supracitadas, visando recuperar o maior número de estudos possíveis.

Quadro 12. Estratégias de busca de evidências em base de dados

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	(((((("Cancer Pain"[Mesh] OR Cancer Pain* OR Cancer-Associated Pain OR Neoplasm-Related Pain OR Neoplasm Related Pain OR Oncological Pain OR Tumor-Related Pain OR Tumor-Associated Pain OR Oncology Pain OR Cancer-Related Pain OR Neoplasm-Associated Pain)) OR ((((((((mixed pain) OR nociplastic pain) OR ("Nociceptive Pain"[Mesh] OR Nociceptive Pain* OR Tissue Pain* OR Somatic Pain*)) OR ("Fibromyalgia"[Mesh] OR Fibromyalgia* OR Muscular Rheumatism OR Fibrositis OR	2.057

	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 Osteoarthritides OR Osteoarthros* OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthrosis Deformans))))) AND (((((("Tramadol"[Mesh] OR Tramadol OR Tramundin OR Biodalgic OR Jutadol OR K-315 OR MTW-Tramadol OR Nobligan OR Prontofort OR Zytram OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Tramadol Lindo OR Topalgic OR Tradol OR Tradol-Puren OR Tradonal OR Tralgiol OR Trama AbZ OR Trama KD OR Trama-Dorsch OR Biokanol Tramabeta OR Tramadin OR Tramadol-ratiopharm OR 2057 Tramadoc OR Tramadol OR Tramadol Hydrochloride OR Trasedal OR Ultram OR Tramadol Heumann OR Xymel 50 OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Tramadolor OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Adolonta OR Contramal OR Amadol)))) OR (("Codeine"[Mesh] OR "Codeine" OR N-Methylmorphine OR N Methylmorphine OR Isocodeine OR Codeine Phosphate OR Ardinex))) **Data de acesso:** 12/12/2019	
EMBASE	#9: #4 AND #7 AND [embase]/lim #8: #4 AND #7 #7: #5 OR #6 #6: 'codeine'/exp OR codein OR 'codeine monohydrate' OR codicaps OR codipertussin OR cody OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR methylmorfine OR methylmorphine OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR pentuss OR 'trans codeine' OR tussicalm #5: 'tramadol'/exp OR 'tramadol' OR 'tramundin' OR 'biodalgic' OR 'jutadol' OR 'mtw-tramadol' OR 'mtw tramadol' OR 'mtwtramadol' OR 'nobligan' OR 'prontofort' OR 'zytram' OR 'takadol' OR 'theradol' OR 'tiral' OR 'topalgic' OR 'tradol' OR 'tradonal' OR 'tralgiol' OR 'trama abz' OR 'biokanol' OR 'tramabeta' OR 'tramadin' OR 'tramadoc' OR 'tramadol hydrochloride' OR 'trasedal' OR 'ultram' OR 'xymel 50' OR 'zamudol' OR 'zumalgic' OR 'zydol' OR 'tramadolor' OR 'tramadura' OR 'tramagetic' OR 'tramagit' OR 'tramake' OR 'tramal' OR 'tramex' OR 'adolonta' OR 'contramal' OR 'amadol' #4: 'cancer pain'/exp OR 'malignant pain' OR 'cancer-associated pain' OR 'neoplasm-related pain' OR 'neoplasm related pain' OR 'oncological pain' OR 'tumor-related pain' OR 'tumor-associated pain' OR 'oncology pain' OR 'cancer-related pain' OR 'neoplasm-associated pain' OR 'nociceptive pain'/exp OR 'somatic pain'/exp OR 'nociplastic pain' OR 'neuropathic pain'/exp OR 'pain, neuropathic' OR 'neuralgia*' OR 'neuropathic pain*' OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibrositic nodule' OR 'fibrositis' OR 'fibrositis syndrome' OR 'myalgia, fibro' OR 'fibromyalgia*' OR 'osteoarthritis'/exp OR osteoarthritis OR osteoarthritides OR osteoarthros* OR 'degenerative arthritides' OR 'degenerative arthritis' OR 'osteoarthrosis deformans' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'locomotor pain' OR 'pain, musculoskeletal' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic pain*' OR 'widespread chronic pain*' OR 'widespread pain*' Data de acesso: 12/12/2019	8.923
Total		**10.980**

3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Quatro avaliadores (duas duplas independentes) realizaram a seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o gerenciador de referências EndNote X7 e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan e a extração dos dados foi realizada em planilha Excel. Tanto a extração dos dados quanto a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas por um avaliador com checagem de um segundo. As discordâncias sobre a inclusão de estudos, a extração de dados e a avaliação da qualidade foram resolvidas por consenso. Na extração dos

dados, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos. Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Também foram extraídas informações sobre as características dos participantes, tratamentos, co-intervenções, duração do tratamento, medidas de resultados e critérios de risco de viés dos estudos.

3.3 RISCO DE VIÉS E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0*[2]. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, não haveria nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Já, caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos seriam explicitados[2].

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem CINeMA para resultados obtidos por meta-análises em rede[3] ou a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises diretas e de dados descritivos, conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[4,5].

3.4 SÍNTESE DOS DADOS

Optou-se por estratificar os resultados em quatro grupos. Em cada grupo, os resultados foram agrupados de acordo com as comparações e desfechos homogêneos.

- Dor musculoesquelética (dor lombar, osteoartrite, artrite reumatoide etc.)
- Dor neuropática (neuropatia diabética dolorosa, fibromialgia, neuralgia pós herpética etc.)
- Dor oncológica (qualquer dor de origem oncológica)
- Dor não oncológica (dor crônica não oncológica, sem especificar a origem ou mecanismo da dor)

Todos os dados foram apresentados de forma descritiva. Existindo homogeneidade entre os resultados, foram realizadas análises quantitativas (meta-análise direta ou indireta). Como não foram encontrados estudos que compararam diretamente tramadol versus codeína ou tramadol versus morfina (em baixas doses), foram feitas, quando possível, meta-análises em rede - NMA para que os resultados destas comparações fossem obtidos. Para a construção de meta-análises em rede, utilizou-se o software MetaInsight (v3.14), que emprega o pacote *netmeta* do R[6]. Quando não havia a possibilidade de avaliação indireta entre tramadol e codeína ou tramadol e morfina em baixas doses, os resultados foram analisados por meta-análises *pairwise*, a partir do o Review Manager[7]. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não foram meta-analisados.

As meta-análises em rede foram construídas com abordagem frequentista, por modelos randômicos, tanto para dados contínuos quanto binários. Os dados contínuos foram sumariados por diferença de médias padronizada (DMP) ou diferença de médias (DM), dependendo do desfecho e métricas utilizadas. Desfechos mensurados por uma única escala foram sumarizados por DM (seja por mensuração pós-intervenção ou variação em relação ao valor basal (do inglês: *change from baseline*) e aqueles que utilizaram mais de uma escala, por DMP. Já os dados binários foram todos sumarizados como risco relativo - RR.

Foi prevista avaliação de inconsistência entre as estimativas de efeito obtidas a partir de evidências diretas e indiretas para os pares de tratamentos caso as redes apresentassem *loop* fechado. O pressuposto seria avaliado por meio da diferença entre o limite inferior e superior do intervalo de confiança de 95% e quantificado pelo valor de p (valores baixos indicariam evidências conflitantes e que provavelmente não poderiam ser atribuídas apenas ao acaso).

Por sua vez, o pressuposto da similaridade ou transitividade entre os estudos foi avaliado (intra e inter pares de comparações) a partir da identificação dos potenciais modificadores de efeitos (como: tempo de seguimento, posologia, condições clínicas dos pacientes e delinemanento dos estudos) e posteriormente avaliado pelo CINeMA. Na construção dos gráficos de floresta das NMA pelo MetaInsight, o placebo foi considerado o tratamento comparador (*default* do programa). Dependendo da etiologia de dor e da conformação da rede, os resultados foram estratificados em análises de subgrupo segundo a condição de saúde.

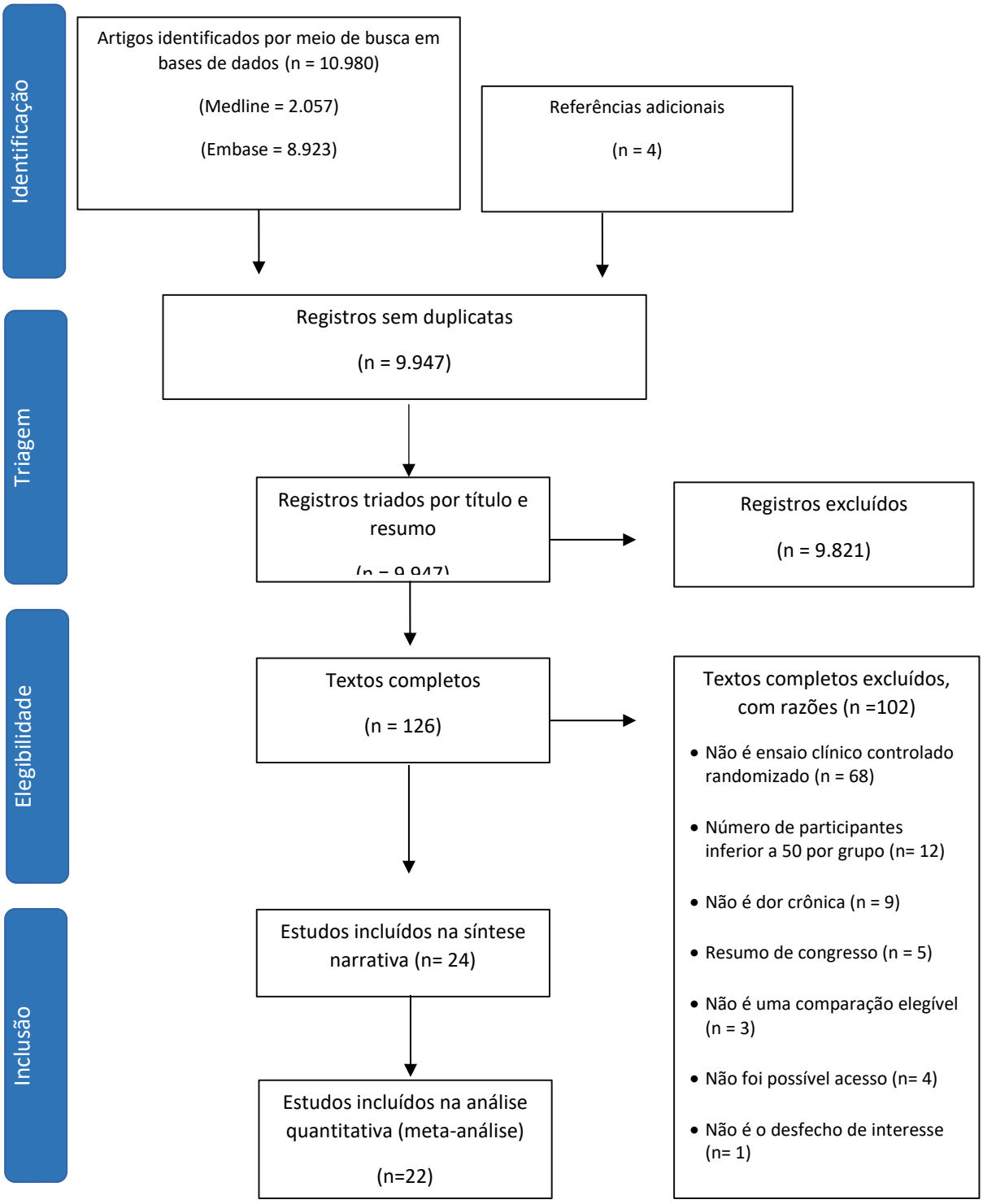
Nas meta-análises, os tratamentos foram agrupados segundo as apresentações os medicamentos. Como os estudos apresentavam diversas nomenclaturas para as liberações de formas farmacêuticas sólidas, foram consideradas as definições contidas na Farmacopeia Brasileira 6ª edição[8] e no Vocabulário Controlado da Anvisa de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos[9].

3.5 ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram encontrados 10.980 registros nas plataformas de busca (2.057 no MEDLINE e 8.923 no EMBASE). Após a remoção de duplicatas, 9.947 registros foram triados. Na fase seguinte, 126 textos completos foram avaliados para elegibilidade. Ao final, 24 artigos foram incluídos na revisão, sendo que duas delas se referem ao mesmo estudo, sendo 23 estudos no total[10-27]. Informações detalhadas estão apresentadas na

Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de inclusão de estudos



4 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	
			Dor Lombar			
Rodriguez, R. F. e Bravo, L. E. 200731 ECR multicêntrico Fase 3	Dor persistente associada ao câncer, de intensidade moderada ou grave e que precisavam de medicação analgésica por causa da dor N=177	Comprimido de codeína 150mg / acetaminofeno 250 mg n= 59 Comprimido de cloridrato de tramadol 200 mg n=56 *A dose de ambos era uma vez ao dia e poderia duplicar, caso não houvesse melhora da dor.	23 dias	Todos os pacientes faziam uso de medicamentos e descontinuaram todos os analgésicos por pelo menos 8 horas antes do início do tratamento do estudo. Foi permitido continuar o uso de medicamentos para dores neuropáticas, como antidepressivos ou anticonvulsivantes, se o tratamento já tivesse sido iniciado.	Algumas Preocupações	**Segurança** *EAs comuns (%)* Náusea: Codeína/ aceta Vômito: Codeína/ aceta Constipação: Codeína/ a Diarreia: Codeína/ aceta Perda de apetite: Codeí Fraqueza: Codeína/ acet Boca seca: Codeína/ ace Sonolência: Codeína/ ac Tontura: Codeína/ aceta Insônia: Codeína/ aceta Retenção urinária: Code Prurido: Codeína/ aceta Sudorese: Codeína/ acet Alucinações: Codeína/ a

Os 24 artigos, referentes aos 23 ECR incluídos, foram publicados entre 1998 e 2013, e incluíram pessoas com dor musculoesquelética em sua maioria (n= 18)[10-27], seguido por dor neuropática (n=4)[1,28-30] e, com apenas um estudo, os grupos de dor oncológica (n=1)[31] e de dor não-oncológica (n=1)[27]. Considerou-se dor não oncológica aquela sem especificação da origem ou mecanismo de dor. As características de cada estudo estão detalhadas nas sessões abaixo e apresentadas nos quadros, estratificadas pelo tipo de dor: Quadro 13; Quadro 14,

Quadro 15; e

Quadro 16. As comparações incluídas foram: 1) tramadol vs. placebo; 2) tramadol/acetaminofeno vs. placebo; 3) codeína vs. placebo; 4) baixas doses de morfina vs. placebo; e 5) tramadol vs. codeína/acetaminofeno.

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

4.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA CRÔNICA

4.1.1 TRAMADOL

4.1.1.1 DOR LOMBAR

Schnitzer e colaboradores (2000)[25] conduziram um ECR multicêntrico, fase III envolvendo 254 pacientes entre 21 e 79 anos com dor lombar crônica grave o suficiente para necessitar de medicamentos por mais de três meses. Esse foi um estudo de "*enrichment design*", isto é, desenho no qual os potenciais participantes são designados para receber o medicamento do estudo por um período de tempo em uma fase aberta pré-randomização[32]. Assim, na primeira fase do estudo, os participantes fizeram uso de tramadol e na segunda fase foram excluídos todos os pacientes que tiveram EAs graves ou aqueles em que o medicamento foi ineficaz. Na terceira fase, foram randomizados, na proporção 1:1, os pacientes que toleraram e apresentaram eficácia do tramadol. Ao todo, 127 participantes foram randomizados para continuar o uso de comprimido de tramadol (50 mg) (200 a 400 mg / dia) e outros 127 foram randomizados para receber

comprimido placebo (200 a 400 mg / dia), durante quatro semanas. Os desfechos avaliados foram dor e incapacidade. A intensidade da dor foi avaliada usando a escala visual analógica - EVA que varia de 0 a 10 pontos, sendo a pontuação 10 a pior dor possível. E a incapacidade foi avaliada usando o RDQ que varia de 0 a 24 pontos e quanto mais alta a pontuação maior a incapacidade.

Uberall e colaboradores (2012)[24] conduziram estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e ativo, realizado em 31 centros de estudo alemães. Pacientes com dor lombar (n = 363) com intensidade moderada e que já faziam uso de fármacos para dor, porém estavam insatisfeitos com o tratamento, foram incluídos. Os pacientes foram orientados a descontinuar todos os medicamentos antes da randomização (*washout* de uma semana). A randomização foi realizada na proporção 1: 1: 1 para receber flupirtina de liberação modificada (MR) 400 mg, tramadol de liberação prolongada (ER) 200 mg ou placebo correspondente (cada medicamento administrado uma vez ao dia, à noite), durante quatro semanas. Neste PTC, foi incluída apenas a comparação de tramadol ER versus placebo. Todos os pacientes também receberam comprimidos de diclofenaco de sódio (50 mg; ATC: M01AB05; Rewodina) e poderiam usar até 150 mg/dia como terapia de resgate, mas foram incentivados a usar o mínimo possível e a descontinuar o medicamento de resgate pelo menos 24h antes de qualquer visita clínica. Os pacientes foram avaliados no *baseline*, após oito dias de tratamento, após 29 dias (final do tratamento) e em um *follow-up* após 35 dias. Os desfechos avaliados foram: intensidade da dor, usando a Escala Numérica de Dor (END variando de 0 a 10), redução categórica da dor ≥ 30% e ≥ 50%; incapacidade funcional e qualidade de vida, usando o Short Form-12 (SF-12).

4.1.1.2 Osteoartrite (OA)

Babul e colaboradores (2004)[11] conduziram um ECR com 12 semanas de seguimento que avaliou a eficácia e a segurança do tramadol de liberação prolongada - ER em pacientes com dor crônica por osteoartrite moderada a grave. O desfecho primário avaliado foi a variação média na intensidade da dor - mensurada pela EVA (variação média desde o início até a semana 12) em relação ao placebo). As medidas secundárias de eficácia incluíram a intensidade da dor diária devido à artrite, as subescalas de dor, rigidez e função física do Índice de Osteoartrite Western Ontario McMaster Universities (WOMAC); a avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente, abandono devido ao alívio inadequado da dor; e a avaliação do sono do paciente.

Já o estudo de **Burch e colaboradores (2007)**[12] foi um ECR que avaliou a eficácia analgésica, a segurança e o benefício clínico do tramadol Contramid® OAD (formulação com componentes de liberação imediata e estendida, cuja administração ocorre 1x/dia) em comparação ao placebo em pacientes com dor devido à OA. Para serem inscritos no estudo, os pacientes deveriam passar por um *washout* para eliminar qualquer analgésico pré-estudo (mínimo de cinco

meias-vidas do medicamento) e ter uma pontuação de pelo menos quatro na Escala de Avaliação Numérica de Intensidade de Dor de 11 pontos (PI-NRS) no *screening* e apresentar aumento de pelo menos dois pontos após o *washout*. O tramadol foi titulado até sua dose ótima (200 mg ou 300 mg), que foi mantida por 12 semanas. Assim, uma fase aberta foi seguida por uma fase duplo-cega, na qual um total de 646 pacientes foram randomizados para os tratamentos supracitados. Durante todo o estudo, os pacientes não foram autorizados a tomar qualquer medicamento para dor diferente do estudado, com exceção de analgésicos de curta ação para dor aguda, diferente daquela causada por OA. A pontuação no *Pain Intensity Numerical Rating Scale* (PI-NRS) após 12 semanas de tratamento, isto é, a mudança da avaliação inicial até o final do estudo, foi um dos desfechos mensurados. Para o desfecho, foram feitas análises de subgrupo para avaliar se cada uma das doses (200 mg e 300 mg) contribuíram para a resposta geral do tramadol Contramid® OAD. Dado que o objetivo era comparar tramadol (na dose ideal) com placebo, nenhuma comparação estatística (a priori) de tramadol 200 mg versus tramadol 300 mg foi planejada. A população de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. A análise de eficácia foi conduzida com todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento ou placebo.

O estudo de **Fleischmann e colaboradores (2001)[14]** avaliou a eficácia e a tolerância da monoterapia com tramadol vs. placebo no tratamento da dor articular associada à OA. Pacientes com OA sintomática do joelho e pelo menos dor moderada no final de um período de *washout* analgésico de 10 dias foram randomizados para receber tramadol ou placebo. Após um período de titulação de sete dias (incrementos de 50 mg a cada dois dias até uma dose alvo de 200 mg/d - uma cápsula 4x/dia), os pacientes poderiam tomar uma ou duas cápsulas 4x/dia (máximo de 400 mg/d) nos 84 dias restantes da fase duplo-cega. Nenhum medicamento de resgate foi permitido. Os pacientes não deveriam usar outra terapia adjuvante (terapia tópica, acupuntura) durante o estudo. Os escores da escala *Likert* para avaliar a intensidade álgica (nenhum = 0 a extremo = 4) e alívio da dor (alívio completo = 3 a severamente pior = -3) bem como as pontuações do Índice OA da escala WOMAC e avaliações globais do paciente e do investigador sobre a eficácia do tratamento foram mensurados.

Gana e colaboradores (2006)[15] e Kosinski e colaboradores (2007)[16] são duas publicações de um mesmo estudo, em que pacientes com OA crônica foram randomizados para receber tramadol ER (diferentes doses 1x/dia) versus placebo. No primeiro, os desfechos avaliados foram: escore da escala WOMAC de osteoartrite, intensidade da dor, função física, avaliações globais da atividade da doença pelo médico e pelo paciente, índices de sono e qualidade de vida (escores de componentes físicos e mentais do SF-36). Já no segundo, foram: intensidade da dor pela EVA 100 mm e dor relacionada ao sono, uma pontuação do Índice de Problemas do Sono (0 = nunca, 100 = sempre) a partir da média de três pontuações relatadas pelo sujeito. Ao entrarem no estudo, os pacientes passaram por um período de *washout* de dois a sete dias, durante o qual todo o uso de analgésicos foi interrompido. Seguido por um período de titulação duplo-cego de duas semanas e um período de avaliação duplo-cego de dez semanas. Os indivíduos que tomaram tramadol ER começaram

com uma dose de 100mg e a dose deveria ser titulada da seguinte forma: para 200mg no dia 5 (nos grupos de 200, 300 e 400 mg), para 300mg no dia 10 (nos 300 e 400 mg grupos), e para 400 mg no dia 15 (no grupo de 400 mg). Após 12 semanas, o tramadol ER deveria ser descontinuado sem redução gradual e os indivíduos foram autorizados a tomar analgésicos não opioides, se necessário para o alívio da dor, até a visita de acompanhamento na 13ª semana. Os indivíduos não foram autorizados a receber outro medicamento, contudo poderiam tomar medicamentos para dormir. Os indivíduos poderiam receber até 2.000 mg por dia de paracetamol por não mais do que três dias consecutivos por motivos outros que não OA ou dor crônica e até 325 mg por dia de aspirina para profilaxia cardiovascular. A glucosamina e a condroitina eram permitidas se o paciente as estivesse usando regularmente por um período mínimo de dois meses antes da randomização e a dose diária deveria permanecer constante durante todo o estudo.

Já o estudo de **Malonne e Coffiner (2004)**[18] comparou a eficácia e a tolerância do tramadol de liberação sustentada – LP 200mg a placebo em pacientes com osteoartrite de quadril ou joelho tratados por 14 dias. O desfecho primário de eficácia avaliado foi a mudança no escore global de dor do início ao final do estudo, medida pela escala Huskisson EVA. Pacientes cuja pontuação melhorou > 30% entre os dias 0 e 14 foram considerados respondedores. Os desfechos secundários avaliados foram: mudança no índice de desconforto funcional de Lequesne, eficácia global avaliada pelo paciente (usando uma escala verbal de sete itens - muito melhor, melhora, mínima melhora, sem alteração, mínima piora, piora, piora acentuada) e pelo investigador (usando uma escala de cinco itens - muito bom, bom, moderado, ruim, muito ruim), tempo até a melhora e uso de paracetamol como medicamento de resgate para dor durante a segunda semana. A tolerância foi avaliada usando uma escala verbal de cinco itens (excelente, bom, moderado, ruim, ruim). Sinais e sintomas, a data de seu aparecimento e sua gravidade, duração, causalidade putativa e resultados foram registrados.

De lemos e colaboradores (2011)[10] conduziram um ECR de 12 semanas, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou eficácia e segurança da variação de dose do tramadol ER (tramadol de liberação prolongada) no tratamento da osteoartrite. O estudo envolveu 801 pacientes adultos com osteoartrite de joelho e/ou quadril e intensidade basal de dor ≥40 em uma escala visual analógica de 100 mm (0 = sem dor, 100 = dor extrema) que precisavam estar em tratamento com inibidores da COX-2, AINEs, paracetamol ou analgésicos opioides por pelo menos 75 dos 90 dias anteriores à consulta de triagem. Os pacientes elegíveis foram submetidos a um *washout* de dois a sete dias da terapia analgésica anterior e logo após, foram randomizados para receber tramadol ER 100 mg uma vez por dia (n = 201), 200 mg (n = 199), ou 300 mg (n = 199), além de celecoxibe 200 mg (n = 202) ou placebo (n = 200). As variáveis primárias de eficácia foram: WOMAC subescala de dor, WOMAC subescala de função física e avaliação global do paciente. Os desfechos secundários incluíam: qualidade de vida (SF-36) e qualidade do sono, além de dados de eventos adversos[10].

4.1.2 TRAMADOL / ACETAMINOFENO

4.1.2.1 DOR LOMBAR

Hyup e colaboradores (2013)[17] conduziram um ECR multicêntrico fase III envolvendo 248 pacientes, entre 25 e 75 anos, com dor lombar crônica de moderada a grave e que apresentavam dor persistente após tratamento anterior com AINEs, seja inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) seletivos ou não. Sete dias antes da randomização, todos os participantes incluídos deveriam fazer uso de uma dose estável de AINEs que deveria ser mantida durante o período do estudo. Uma randomização em *cluster*, estratificada por cada centro de coleta, foi realizada no final do período de triagem, em todos os pacientes que apresentaram intensidade média de dor igual ou superior a 4,0 cm na EVA (0 a 10 cm) nas últimas 48 horas. Esse estudo comparou a combinação de dose fixa de cloridrato de tramadol de liberação prolongada 75 mg e acetaminofeno 650 mg versus comprimidos placebo. A dose poderia variar entre um a quatro comprimidos por dia, em ambos os grupos. Os desfechos avaliados foram: intensidade da dor, utilizando a EVA de seis pontos; incapacidade, utilizando o *Korean Oswestry DisabilityIndex (K-ODI)*; e qualidade de vida, utilizando o *Korean Short Form – 36 (K-SF-36)*. Os pacientes foram avaliados durante 29 dias, nos seguintes momentos: dia 8 (visita três); dia 15 (visita quatro) e dia 29 (visita cinco).

Peloso e colaboradores (2004)[21] conduziu um ECR multicêntrico, fase III envolvendo 338 pacientes ambulatoriais, acima de 18 anos, com dor lombar crônica de moderada a grave e que faziam uso de medicamentos diariamente para dor, por pelo menos três meses. Houve um período de *washout* estendido em que todos os participantes descontinuaram todos os fármacos antes da randomização. Esse estudo avaliou a eficácia e a segurança de comprimido de Tramadol 37,5 mg/acetaminofeno 325 mg comparado ao placebo. A randomização ocorreu em cluster, estratificada por oito blocos na proporção de 1:1. O tratamento foi titulado ao longo dos primeiros dez dias, iniciando com um comprimido (tramadol 37,5 mg/acetaminofeno 325 mg ou placebo correspondente) na hora de dormir no dia um, até quatro comprimidos no dia dez. Após a fase de titulação inicial, os pacientes ajustaram a dosagem diária do medicamento, conforme necessidade - poderia variar de no mínimo três comprimidos ao dia a no máximo oito comprimidos ao dia. Os pacientes foram avaliados nos dias um, 14, 28, 56 e 91 (visita final). Nenhum fármaco ou tratamento para a dor além do medicamento estudado foi permitido durante o curso do ECR, exceto para resgate (paracetamol 500 mg, até quatro comprimidos por dia) durante os primeiros seis dias da fase duplo-cega. Os desfechos avaliados foram: intensidade da dor, usando a EVA 0-10mm; alívio da dor, usando a *Pain Relief Rating Scores* de seis pontos; incapacidade, usando o *Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ)*; e qualidade de vida, usando o *SF-36* que avalia bem-estar físico, social e mental do paciente. Os escores do SF-36 são pontuados entre 0 e 100 e escores mais altos indicam maior qualidade de vida.

Ruoff e colaboradores (2003)[22] conduziu um ECR multicêntrico, fase III envolvendo 322 pacientes entre 25 e 75 anos, com dor lombar crônica moderada a grave (EVA igual ou superior a 40mm), capazes de andar. Os participantes faziam uso de medicamentos diários para dor, por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da

fase de titulação do estudo. O medicamento do estudo foi titulado ao longo de um período de dez dias de um a quatro comprimidos ao dia. Posteriormente, pacientes foram randomizados para receber comprimido de tramadol 37,5 mg/acetaminofeno 325 mg (n= 161) ou comprimido placebo (n=157), e a dose foi ajustada de acordo com a necessidade de cada paciente até um máximo de oito comprimidos ao dia. O uso de medicamento de resgate foi permitido apenas nos dias 1 a 6 da fase duplo-cega e consistia em até 2.000 mg de acetaminofeno - APAP (desde que o paciente não estivesse tomando mais que seis comprimidos do fármaco em estudo por dia). Os desfechos avaliados foram: intensidade da dor, usando a EVA de 0mm – 100mm, a Escala de Avaliação de Alívio da Dor (PRRS) e o Questionário de Dor McGill Curto (SF-MPQ). Incapacidade foi avaliada usando o Questionário Roland de Incapacidade (RDQ) e a Qualidade de vida, usando o Questionário de Saúde Curto de 36 itens (SF-36).

4.1.2.2 Osteoartrite (OA)

Emkey e colaboradores (2004)[13] conduziram um ECR com 91 dias de acompanhamento que avaliou a eficácia e a segurança de tramadol 37,5 mg + acetaminofeno 325 mg (tramadol/APAP – formulação combinada) como terapia adicional em indivíduos com dor por osteoartrite - OA há mais de um ano inadequadamente controlada com AINE. Antes da randomização, o estudo também teve um período de *washout* (três semanas). A medida de eficácia primária avaliada foi o escore EVA ao final do seguimento. E as medidas secundárias incluíram pontuações finais de classificação de alívio da dor, avaliações do medicamento pelo sujeito e pelo investigador, taxa e tempo até a interrupção devido à falta de eficácia e escores selecionados de qualidade de vida/função física. Os dados foram analisados por intenção de tratar - ITT.

O estudo de **Silverfield e colaboradores (2002)**[23] foi um ECR multicêntrico, ambulatorial e duplo-cego que avaliou a eficácia e a segurança de comprimido de tramadol/acetaminofeno comparado a placebo no tratamento da dor exacerbada da OA. Para ser incluído no estudo, os pacientes tinham história de OA sintomática do quadril ou joelho por pelo menos um ano, precisavam estar tomando um AINE ou inibidor seletivo de COX-2 em dose estável por pelo menos 30 dias antes do início do estudo. Cerca de 308 pacientes foram randomizados para receber por dez dias um ou dois comprimidos de tramadol/acetaminofeno (37,5 mg/325 mg) ou placebo correspondente, além de terapia contínua com AINE ou inibidor seletivo de COX-2. As medidas de desfechos primários foram a intensidade média da dor diária e as pontuações médias diárias de alívio da dor dos dias um a cinco.

4.1.2.3 Artrite Reumatoide (AR)

O estudo de **Lee e colaboradores (2006)**[33] avaliou a eficácia e a tolerância de tramadol/APAP (formulação combinada) em comparação a placebo como terapia complementar em indivíduos com dor devido à artrite reumatoide (AR)

inadequadamente controlada por AINE e Fármacos Modificadores da Atividade da Doença - DMARD. Os indivíduos foram randomizados na proporção de 3:1 para receber o fármaco acima ou placebo por uma semana. Doses estáveis de medicamentos anteriores foram continuados durante o estudo. O número e a porcentagem de indivíduos que relataram eventos adversos e gravidades foram registrados. A variável primária avaliada foi a pontuação média de alívio da dor ao longo de uma semana, medida em uma escala de seis pontos (4 = completo; -1 = pior). Os desfechos secundários de eficácia incluíram a pontuação média de intensidade de dor, medido em EVA de 100 mm; intensidade e alívio da dor no sétimo dia; avaliação do medicamento em estudo pelos sujeitos e investigadores (média), medida em um Escala Likert (de 2 = muito bom a -2 = muito ruim); e avaliações dos sujeitos sobre oito aspectos da função física (medido no Questionário de Avaliação de Saúde).

4.1.2.4 Dor musculoesquelética mista

O estudo de **Mullican e colaboradores (2001)**[19] comparou a eficácia e a tolerância de tramadol/APAP 37,5 mg + 325 mg (apresentação combinada) a codeína/APAP 30 mg + 300 mg (apresentação combinada) como terapia complementar no manejo de dor crônica não maligna lombar, por osteoartrite (OA) (persistente por mais de seis meses) ou ambas em adultos inadequadamente controlados com AINE e DMARD. Fizeram, portanto, um ECR paralelo, multicêntrico, duplo-cego, *double-dummy* com quatro semanas de seguimento. Em intervalos semanais, os pacientes foram observados por seis horas após receber uma dose dos medicamentos em estudo, quando mensurou-se alívio (escala de 5 pontos, 0 = nenhum a 4 = completo) e intensidade da dor (escala de 4 pontos, 0 = nenhum a 3 = forte) em escalas de Likert. Os pacientes e avaliadores forneceram uma avaliação global da eficácia do medicamento em estudo usando uma escala de Likert (1 = ruim; 2 = regular; 3 = bom; 4 = muito bom; 5 = excelente). O número e o porcentual de indivíduos que relataram eventos adversos e as gravidades também foram registrados.

4.1.3 CODEÍNA

4.1.3.1 Osteoartrite (OA)

Peloso e colaboradores (2000)[20] conduziram um ECR, duplo-cego que comparou a eficácia e a segurança de uma formulação de codeína de liberação controlada por 12 horas (Codeine Contin®) com placebo em pacientes com dor crônica devido a OA de quadril e/ou joelhos. Além da dor por OA, os pacientes precisavam ter idade acima de 35 anos e fazer uso de medicamento para dor por mais de três meses. O período de tratamento do estudo foi de quatro semanas, após uma fase de *washout* de dois a sete dias. O uso de terapia farmacológica anti-inflamatória ou analgésica adicional, diferente de acetaminofeno 650 mg até três vezes ao dia para controle da dor, não foi permitido. As avaliações clínicas

foram realizadas semanalmente, nas quais a dose foi escalonada conforme apropriado. Os desfechos primários avaliados nesse estudo foram dor (diariamente), rigidez e função física (semanal), por meio do questionário multidimensional autoaplicável WOMAC (versão em escala analógica visual).

4.1.4 MORFINA DE BAIXAS DOSES

4.1.4.1 Osteoartrite (OA)

O estudo de **Caldwell e colaboradores (2002)**[26] avaliou a eficácia e a segurança da morfina de liberação prolongada 1x/dia (seja administrada pela manhã ou à noite) em 295 pacientes com dor crônica por OA moderada a grave no quadril e/ou joelho que não conseguiu obter o alívio adequado da dor com AINE e paracetamol. O estudo teve uma fase duplo-cega de quatro semanas (reportada aqui) seguida por uma fase de extensão aberta. No início do estudo (antes da randomização), houve um período de *washout* de sete dias. Os pacientes foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento: morfina de liberação prolongada 30 mg 1x/dia pela manhã, morfina de liberação prolongada 30 mg 1x/dia à noite, morfina de liberação controlada 15 mg 2x/dia ou placebo 2x/dia. Nenhum ajuste de dose foi permitido e os pacientes incapazes de tolerar os medicamentos foram retirados do estudo. Não foi permitido o uso de medicamentos concomitantes, exceto ácido acetil salicílico (até 325 mg/dia, doses profiláticas cardiovasculares) e paracetamol (até 2.000 mg/dia por no máximo três dias consecutivos, para sintomas não relacionados a OA) e esteroides inalados e tópicos, para o tratamento de distúrbios respiratórios e dermatológicos, respectivamente. O acetaminofeno (paracetamol) teve que ser interrompido 24 horas antes das avaliações de eficácia. Análises de eficácia e segurança foram realizadas em todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose dos medicamentos em estudo.

Quadro 13: Caracterização dos estudos selecionados de dor musculoesquelética crônica.

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

						<u>Função física:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 16,04 (23,89), Placebo 8,69 (22,62); p= 0,0224 <u>Dor corporal:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 19,39 (18,99), Placebo 17,69 (14,84); p= 0,5712 <u>Saúde geral:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 7,36 (14,41), Placebo 2,77 (12,58); p= 0,0395 <u>Vitalidade:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 11,14 (20,55), Placebo 5,82 (18,94); p= 0,0524 <u>Funcionamento social:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 11,75 (25,70), Placebo 6,61 (20,60); p= 0,115 <u>Papel - emocional:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 8,13 (28,93), Placebo 7,47 (28,25); p= 0,7788 <u>Saúde mental:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 20,48 (23,20), Placebo 18,39 (24,61); p= 0,7776 <u>Transição de saúde relatada:</u> Tramadol ER/acetaminofeno: 18,07 (25,99), Placebo - 6,90 (30,19); p= 0,004 **Segurança** n (%) *Incidência geral de EA:* Tramadol /acetaminofeno: 104 (83,2%)

						Placebo: 65 (54,2%) *Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol / acetaminofeno.* *EA mais comuns:* Náusea: tramadol ER/acetaminofeno 36,8%; placebo 10% Tonturas: tramadol ER/acetaminofeno 28,0%, placebo 8,3% Dispepsia: tramadol ER/acetaminofeno 10,4%; placebo 10% Cefaleia: tramadol ER/acetaminofeno 8,8%; placebo: 5% Constipação: tramadol ER/acetaminofeno 18,4% Vômitos: tramadol ER/acetaminofeno 16,8% Prurido: tramadol ER/acetaminofeno 15,2% Sonolência: tramadol ER/acetaminofeno 14,4%
Peloso, P. M. and Fortin, L. 2004[21] ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica de moderada a grave (EVA igual ou superior a 40,0 cm) n=338	Comprimido de tramadol 37,5 mg / acetaminofeno 325 mg n=120 Placebo (comprimido) n=120	81 dias	Participantes que faziam uso de medicamentos diários para dor, por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da randomização.	Alto risco	**Intensidade da dor:** *EVA 0-100 (3 meses) média; p* Tramadol /acetaminofeno (n=167): 47,4 (15,0) Placebo (n=169): 62,9 (15,5); p<0,001 *Escala de alívio da dor (PPRS -1 a 4) 3 meses, média; p* Tramadol /acetaminofeno (n=167): 1,8 Placebo (n=169): 0,7; p<0,001

		*A dose de ambos os grupos podia variar de três a oito comprimidos ao dia.				*McGill (SF-MPQ: 0 a 45) (3 meses) média (DP); p* Tramadol /acetaminofeno (n=164): 15,5 (10,8) Placebo (n=161): 17,5 (11,6); p=0,011 **Incapacidade: Roland Morris (RMDQ 0 a 24) 3 meses, média (DP); p** Tramadol /acetaminofeno (n=164): 12,8 (5,9) Placebo (n=163): 13,7 (5,7); p=0,043 **Qualidade de vida: SF-36 0 100 (3 meses) média (DP); p** <u>Componente físico:</u> Tramadol /acetaminofeno (n=163): 33,2 (10,0) Placebo (n=163): 31,1 (9,0); p=0,018 <u>Componente mental:</u> Tramadol /acetaminofeno (n=163): 47,6 (11,3) Placebo (n=163): 47,5 (11,6); p=0,372 **Segurança** *Descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso:* Tramadol /acetaminofeno: 47 (28,1%) Placebo: 13 (7,7%)

						EAs comuns n (%) Náusea: tramadol /acetaminofeno 12%; placebo 1,8% Tonturas: tramadol /acetaminofeno 10,8%, placebo 0,6% Constipação: tramadol /acetaminofeno 10,2%; placebo 1,2% Sonolência: tramadol /acetaminofeno 9%; placebo: 1,8% Cefaleia: tramadol /acetaminofeno 6,6%; placebo: 4,1% Boca Seca: tramadol /acetaminofeno 6,6%; placebo: 0% Vômitos: tramadol /acetaminofeno 6,0%; placebo: 0% *Não houve evento adverso grave.*
Ruoff, G. E. and Rosenthal, N. 2003[22] ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica de moderada a grave (EVA igual ou superior a 40mm), capazes de andar n=322	Comprimido de tramadol 37,5 mg / acetaminofeno 325 mg n= 161 Placebo (comprimido) n=157 *A dose de ambos os grupos podia variar de um a oito comprimidos ao dia.	Três meses	Participantes que faziam uso de medicamentos diários para dor, por pelo menos três meses, porém descontinuaram todos os medicamentos antes da fase de titulação do estudo.	Alto risco	**Intensidade da dor:** *EVA 0-100 (3 meses) média (DP); p* Tramadol/acetaminofeno (n=161): 44,4 (14,5) Placebo (n=157): 52,3 (14,9); p= 0,015 *Short-Form McGill (3 meses) média (DP); p* Tramadol/acetaminofeno (n=151): 11,6 (10,3) Placebo (n=142): 13,3 (I 0,6); p= 0,021 **Incapacidade: Roland moris (3 meses) média (DP); p**

						Tramadol/acetaminofeno (n=151): 10,7 (6,3) Placebo (n=146): 11,6 (6,3); p= 0,023 **Qualidade de vida: SF-36 (3 meses) média (DP); p** *Componente físico:* Tramadol /acetaminofeno (n=145): 37,1 (10,5) Placebo (n=143): 36,7 (10,4); p=0,161 *Componente mental:* Tramadol /acetaminofeno (n=145): 51,5 (9,9) Placebo (n=143): 49,2 (10,4); p=0,008 **Segurança** *Incidência geral de EA: n (%)* Tramadol /acetaminofeno: 111 (68,9%) Placebo: 73 (46,5%) *Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol / acetaminofeno.* *EAs mais comuns:* Náusea: tramadol /acetaminofeno 21 (13,0); placebo 5 (3,2); p= 0,001 Sonolência: tramadol /acetaminofeno 20 (12,4); placebo 2 (1,3); p= <0,001

						Constipação: tramadol /acetaminofeno 18 (11,2); placebo 8 (5, 1); p= 0,03 Dor de cabeça: tramadol /acetaminofeno 14 (8,7); placebo 6 (3,8); p=0,08 Boca seca: tramadol /acetaminofeno 13 (8,1); placebo 1 (0,6); p=0,001 Tontura: tramadol /acetaminofeno 12 (7,5); placebo 3 (1, 9); p=0,02 Prurido: tramadol /acetaminofeno 11 (6,8); placebo 2 (1,3); p=0,02 Fadiga: tramadol /acetaminofeno 11 (6,8); placebo 4 (2,5); p=0,06 Infecção do trato respiratório superior: tramadol /acetaminofeno 9 (5,6); placebo 12 (7,6); p=0,42 Sinusite: tramadol /acetaminofeno 8 (5,0); placebo 5 (3,2); p= 0,49
Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. 2000[25] ECR multicêntrico Fase 3 (*enrichment design*)	Dor lombar crônica grave o suficiente para necessitar de medicamentos por mais de tres meses. N=254	Comprimido de tramadol (50 mg) (200 a 400 mg / dia) n=127 Placebo (comprimido 200-400 mg) n=127 *A dose de ambos os grupos podia variar até 8 comprimidos ao dia.	Quatro semanas	Participantes fizeram uso de tramadol na fase inicial aberta de *washout*. Foram excluídos antes da randomização, pacientes que tiveram EAs graves ou que o medicamento foi ineficaz.	Alto risco	**Intensidade da dor:** END (0 a 10) n: média (DP); p Tramadol n=127: 3,5 (2,8) Placebo: n=127: 5,1 (3,0); p ≦ 0,001 McGill; p p=0,007 **Incapacidade:** Roland morris n: média (DP); p Tramadol n=127: 8,8 (6,2) Placebo n=127: 10,2 (6,2); p ≦ 0,001

						Segurança Cinco dos 127 pacientes tratados com tramadol e 6/127 pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento durante a fase duplo-cega devido a um evento adverso. Náusea: tramadol: 11/127; Placebo: 3/127 Cefaleia: tramadol 6/127; Placebo: 4/127
Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. 2012[24] ECR multicêntrico Fase 3	Dor lombar crônica moderada a grave (END igual ou superior a quatro pontos, variando de 0 a 10) N=363	Comprimido de Tramadol ER (ER; 200 mg; ATC: N02AX02; T-long) n=118 Placebo (comprimido) n=122 *A dose de ambos os grupos foi de uma vez ao dia, à noite.	Quatro semanas	Participantes que faziam uso de medicamentos para dor, porém estavam insatisfeitos com o tratamento e descontinuaram todos os medicamentos antes da randomização.	Algumas preocupações	**Intensidade da dor:** *Escala Numérica de Dor (END variando de 0 a 10) média (DP);p* Tramadol ER (n=107): 3,9 (2,0) Placebo (n=110): 4,1 (2,0); p>0,05 *Redução categórica da dor ≥ 30%: n(%)* Tramadol 52 (48,6); Placebo 57 (51,8); p>0,05 *Redução categórica da dor ≥ 50%: n(%)* Tramadol 35 (32,7); Placebo 36 (32,7); p= 0,048 **Incapacidade média (DP); p** Tramadol n=107: 3,9 (1,9); Placebo n= 110: 4,1 (2,0); p>0,05 **Qualidade de Vida: Short Form-12 (SF-12)** média (DP); p Não houve diferença entre os grupos, p >0,05.

						Segurança *Incidência geral de EA: n (%)* Tramadol ER (n=53/116) 45,7% Vs.Placebo (n=28/120) 23,6% *Nenhum evento adverso sério relacionado ao tramadol ER.* *EAs mais comuns:* Náusea Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 22 (19,0); p = 0,001 Tontura Placebo: 26 (7,3), Tramadol: 7 (6,0); p = 0,008 Fadiga Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 7 (6,0); p > 0,05 Vômito Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 13 (11,2); p = 0,001 Desconforto abdominal Placebo: 6 (5,0), Tramadol: 5 (4,3); p > 0,05 Constipação Placebo: 3 (2,5), Tramadol: 5 (4,3); p > 0,05 As enzimas hepáticas aumentaram Placebo:Z 5 (4,2), Tramadol: 0 (-); p = 0,024 Hiperidrose Placebo: 0 (-), Tramadol: 4 (3,4); p = 0,043 Dor de cabeça Placebo: 2 (1,7), Tramadol: 4 (3,4); p > 0,05 Dispepsia Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 3 (2,6); p > 0,05 Perda de eficácia Placebo: 1 (0,8), Tramadol: 0 (-); p > 0,05 Boca seca Placebo: 2 (1,7), Tramadol: 2 (1,7); p > 0,05

						Descontinuação do tratamento devido a um evento adverso n(%) Tramadol ER (n=22/116) 19,0% Vs.Placebo (n=14/120) 11,7%
Osteoartrite						
Caldwell et al, 2002[26] ECR multicêntrico, paralelo, duplo cego, *double-dummy*, placebo controlado*	Pacientes ≥ 40 anos, com dor crônica por osteoartrite moderada a grave (EVA ≥ 40 mm *index joint*) que não obtiveram alívio adequado da dor com AINE e acetaminofeno N=295	I: Morfina LP Morfina LP 1x/dia manhã: n=73 Morfina LP 1x/dia noite: n=73 C: Morfina LC e Placebo Morfina LC 2x/dia: n=76 Placebo 2x/dia: n=73	Quatro semanas	42% da amostra (n=124) já havia sido tratada anteriormente com opioides	Alto risco de viés	***WOMAC OA Index Pain* (mínimos quadrados ± EP):** Redução da dor em relação ao baseline: Morfina LP manhã: -19,3 ± 4,3; 17% [p<0,05 vs. placebo] Morfina LP noite: -22,2 ± 4,3; 20% [p<0,05 vs. placebo] Morfina LC: -20,5 ± 4,3; 18% [p<0,05 vs. placebo] Placebo: -6,48 ± 4,4; 4% ***Overall Arthritis Pain Intensity* (mínimos quadrados ± EP):** Redução da dor em relação ao baseline: Morfina LP manhã: -26,7 ± 3,5; 26% [p = ns vs. placebo] Morfina LP noite: -22,8 ± 3,5; 22% [p = ns vs. placebo] Morfina LC: -23,1 ± 3,5; 22% [p = ns vs. placebo] Placebo: -14,6 ± 3,5; 14% **WOMAC escore rigidez:** Alteração/Melhora em relação ao baseline (média ± EP): Morfina LP manhã: -23,6 ± 5,58 Morfina LP noite: -23,5 ± 5,87

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

						• Prurido: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 7/73 [10%]; Morfina LC 2/76 [3%]; Placebo 0/73 [0%] • Astenia: Morfina LP (manhã) 1/73 [1%]; Morfina LP (noite) 4/73 [6%]; Morfina LC 7/76 [9%]; Placebo 0/73 [0%] • Boca seca: Morfina LP (manhã) 4/73 [6%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 2/76 [3%]; Placebo 1/73 [1%] • Dor: Morfina LP (manhã) 2/73 [3%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 4/76 [5%]; Placebo 1/73 [1%] • Diarreia: Morfina LP (manhã) 0/73 [0%]; Morfina LP (noite) 3/73 [4%]; Morfina LC 1/76 [1%]; Placebo 4/73 [6%] **Abandono do tratamento:** Morfina LP (manhã): 27/73 Morfina LP (noite): 33/73 Morfina LC: 28/76 Placebo: 23/73 • Devido a EA: Morfina LP (manhã): n=17; Morfina LP (noite): n=18; Morfina LC: n=18; Placebo: n=5 • Falta de eficácia: Morfina LP (manhã): n=9; Morfina LP (noite): n=12; Morfina LC: n=8; Placebo: n=14 • Outros motivos: Morfina LP (manhã): n=1; Morfina LP (noite): n=3; Morfina LC: n=2; Placebo: n=4
Babul et al., 2004[11] ECR paralelo, duplo-cego, placebo controlado	Adultos ≥ 50 anos, com OA primária do joelho, classe funcional I-III, e pontuação EVA ≥ 40 mm *index joint* N=246	I: Tramadol ER (entre 100 a 400 mg) n=124 C: Placebo n=122	12 semanas	NR	Alto risco de viés	**WOMAC escore dor (0 a 500):** Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 120,1 (valor de baseline: 334,5) Placebo: 69,0 (valor de baseline: 336,3) **WOMAC escore rigidez (0 a 200):**

						Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 48,9 (valor de baseline: 142,9) Placebo: 27,3 (valor de baseline: 143,7) **WOMAC escore função física (0 a 1700):** Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 407,0 (valor de baseline: 1158,7) Placebo: 208,5 (valor de baseline: 1143,1**)** **Avaliação geral pelo paciente – *Patient global assessment (0 a 100):*** Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 28,2 (valor de baseline: 71,5) Placebo: 16,1 (valor de baseline: 71,5) **Qualidade do sono - *Inventário de Sono de Dor Crônica (CPSI)*:** Variação média dos Mínimos quadrados (mm): Tramadol ER: 14,8 (valor de baseline: 45,5) Placebo: 8,4 (valor de baseline: 46,0) **Incidência de EA:** Tramadol ER: 79,0% vs. Placebo: 63,9%, p=0.011

						• Tontura: tramadol ER 33%; placebo 12% • Náusea: tramadol ER 24%; placebo 8% • Constipação: tramadol ER 26%; placebo 6% • Cefaleia: tramadol ER 15%; placebo 16% • Sonolência: tramadol ER 8%; placebo 2% • Vômitos: tramadol ER 7%; placebo 0% • Prurido: tramadol ER 7%; placebo 2% • Fraqueza: tramadol ER 1%; placebo 0% • Sudorese aumentada: tramadol ER 4%; placebo 0% • Dispepsia: tramadol ER 2%; placebo 3% • Boca seca: tramadol ER 3%; placebo 1% • Diarreia: tramadol ER 10%; placebo 4%
Burch et al., 2007[12] ECR multicêntrico, paralelo, duplo-cego*	Adultos entre 40 a 80 anos com dor devido à OA do joelho, em uso nos últimos 30 dias de AINE ou tramadol, com pontuação PI-NRS ≥ 4 após *washout* dos fármacos acima e aumento ≥ 2 pontos na escala N=646	I: Tramadol Contramid OAD (entre 100 a 300mg) N= 432 C: placebo N=214	12 semanas	Analgésicos, anti-inflamatórios e medicamentos para tratar distúrbios cardíacos, tomados por porcentagens semelhantes dos dois grupos	Algumas preocupações	***Escala Numérica de Dor (END)*** Redução de dor (melhora média absoluta): Tramadol Contramid® OAD: 3.03 ± 2.12 [IC95%: 2.82; 3.24] Placebo: 2.29 ± 1.97 [IC95%: 2.02; 2.57] Redução média absoluta entre os grupos: -0.70 [IC95%: -1.02; - 0.38] P <0,001 **Impressão Global de Melhora segundo o Médico** Tramadol Contramid® OAD: 80% vs. placebo: 69%, P = 0,0042 **Incidência de EA:** • Náusea: Tramadol Contramid® OAD 66/432 (15,3%); Placebo 12/214 (5,6%) • Constipação: Tramadol Contramid® OAD 61/432 (14,1%); Placebo 9/214 (4,2%) • Tontura/Vertigem: Tramadol Contramid® OAD 42/432 (9,7%); Placebo 8/214 (3,7%) • Sonolência: Tramadol Contramid OAD 29/432 (6,7%); Placebo 8/214 (3,7%)

						EA graves: N = 11 Tramadol Contramid® OAD: n=10 3 EA possivelmente relacionados ao tratamento e 7 EA não relacionados Placebo: n=1 (EA não relacionado)
Fleischmann et al., 2001[14] ECR duplo-cego, placebo controlado Contexto: ambulatorial	Pacientes entre 35 e 75 anos com OA de joelho sintomática, há ≥1 ano, com dor moderada (intensidade ≥ 2, numa escala de 4 pontos), que usaram AINE por < três meses e estivessem em boa condição de saúde N=129	I: Tramadol (200 a 400 mg / dia) N=63 C: Placebo N=66	13 semanas	Analgésicos Houve uma fase de *washout* prévia de 10 dias	Algumas preocupações	**Pontuação Likert de dor:** • Intensidade (média do escore final ± DP): Tramadol: 2.10 ± 1.06 (escore inicial: 2,71 ± 0,63); redução: 15% Placebo: 2.48 ± 1.13; p=0.082 (escore inicial: 2,85 ± 0,68) P=0.045 • Alívio da dor (média do escore final ± DP): Tramadol: 0.43 ± 1.72 Placebo: -0.57 ± 1.92 p=0.004 **WOMAC escore dor** Média do escore final ± DP: Tramadol: 3.92 ± 2.12 vs. Placebo: 4.89 ± 2.34; p=0.012 **WOMAC escore rigidez** Média do escore final ± DP: Tramadol: 4.70 ± 2.28 vs. Placebo: 5.55 ± 2.43; p=0.028

						WOMAC escore função física Média do escore final ± DP: Tramadol: 4.19 ± 2.06 X Placebo: 4.92 ± 2.29; p=0.033 **Avaliação geral** Média do escore final ± DP: • Paciente: Tramadol: 0.10 ± 1.41 vs. Placebo: - 0.44 ± 1.30; p=0.038 • Investigador: 0.35 ± 1.89 vs. Placebo: -0.42 ± 1.12; p=0.001 **Incidência de EA:** • Náusea: Tramadol 11/63 (17,5%) vs. Placebo 2/66 (3,0%) • Constipação: Tramadol 8/63 (12,7%) vs. Placebo 0 • Tontura: Tramadol 6/63 (9,5%) vs. Placebo 2/66 (3,0%) • Prurido: Tramadol 6/63 (9,5%) vs. Placebo 0 • Dor de cabeça: Tramadol 5/63 (7,9%) vs. Placebo 0 **EA graves:** Tramadol: n=0 X Placebo: n=2 **Abandono do tratamento:** • Devido a EA: Tramadol: n=14 vs. placebo: n=10 • Falta de eficácia: Tramadol: n=26 (41,3%) vs. placebo: n=43 (65,2%) • Opção do paciente: Tramadol: n=10 vs. placebo: n=11
Gana et al., 2006[15] e Kosinski et al., 2007[16]	Adultos entre 18 a 74 anos com OA de joelho/quadril, classe funcional I-	I: Tramadol ER 100mg, n=202;	12 semanas	Paracetamol, AINE, opioide (ou qualquer	Algumas preocupações	**EVA (0 a 100) escore de dor** • Alteração escore de dor, Média ± DP:

ECR, duplo-cego, paralelo, placebo-controlado (1 estudo, 2 publicações)	III, com dor de intensidade ≥ 40mm EVA (após *washout:* 2 a 7d) em uso de paracetamol, AINE ou opioide nos últimos 75 a 90d N=1020 1011 receberam ≥1 dose dos tratamentos	Tramadol ER 200mg, n=201; Tramadol ER 300mg, n=201; Tramadol ER 400mg, n=202 C: placebo n= 205		combinação desses agentes)		Tramadol ER 100mg: –30,0 ± 29,6; p < 0.01 vs placebo Tramadol ER 200mg: –31,3 ± 29,8; p < 0.01 vs placebo Tramadol ER 300mg: –30,7 ± 27,7; p < 0.01 vs placebo Tramadol ER 400mg: –29,7 ± 28,7; p < 0.01 vs placebo Tramadol ER (todas as doses): –30,4 ± 28,9; p < 0.01 vs placebo Placebo: –21,5 ± 27,6 • Razão (Tramadol ER/placebo): Tramadol ER 100mg: 1,40 Tramadol ER 200mg: 1,46 Tramadol ER 300mg: 1,43 Tramadol ER 400mg: 1,38 Tramadol ER (tds as doses): 1,41 • Redução álgica ≥ 30%, n (%), OR vs. placebo: Tramadol ER 100mg: 113 (55,9); p < 0.05 vs placebo; OR 1,87 Tramadol ER 200mg: 115 (57,5); p < 0.05 vs placebo: OR 1,99 Tramadol ER 300mg: 121 (60,2); p < 0.05 vs placebo; OR 2,22 Tramadol ER 400mg: 110 (54,7); p < 0.05 vs placebo; OR 1,78 Tramadol ER (todas doses): 459 (57,1); p < 0.05 vs placebo; OR 1,95 Placebo: 83 (40.5) **WOMAC escore dor (0 a 500)** Variação média dos Mínimos quadrados ± EP:

						Tramadol ER 100mg: 107,2 ± 8,6, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 200mg: 111,5 ± 8,7, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 103,9 ± 8,7, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 107,8 ± 8,7, p ≤ 0,01 vs. Placebo Placebo: 74,2 ± 8,5 ***Arthritis pain intensity - Index joint* (0 a 100):** Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: Tramadol ER 100mg: 27,8 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 200mg: 29,9 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 30,21 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 28,0 ± 2,1, p ≤ 0,01 vs. Placebo Placebo: 20.2 ± 2.0 **WOMAC escore rigidez (0 a 200)** Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: Tramadol ER 100mg: 43,0 ± 3,8, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 200mg: 46,8 ± 3,8, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 48,0 ± 3,8, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 45,0 ± 3,8, p ≤ 0,05 vs. Placebo Placebo: 32,2 ± 3,7

						WOMAC escore função física (0 a 1700) Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: Tramadol ER 100mg: 331,7 ± 28,5, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 200mg: 350,2 ± 29,0, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 336,1 ± 28,8, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 329,8 ± 28,8, p ≤ 0,05 vs. Placebo Placebo: 234,3 ± 28,1 **Avaliação geral da atividade da doença (0 a 100)** Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: • Paciente: Tramadol ER 100mg: 21,3 ± 1,9, p=ns vs. placebo Tramadol ER 200mg: 21,8 ± 2,0, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 23,5 ± 2,0, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 20,8 ± 2,0, p=ns vs. placebo Placebo: 16,2 ± 1,9 • Médico: Tramadol ER 100mg: 22,9 ± 1,9, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 200mg: 22,4 ± 1,9, p ≤ 0,05 vs. placebo Tramadol ER 300mg: 23,8 ± 1,9, p ≤ 0,01 vs. placebo Tramadol ER 400mg: 22,9 ± 1,9, p ≤ 0,05 vs. placebo

						Placebo: 17,2 ± 1,9 **Qualidade de vida - SF-36 (0 a 100)** Variação média dos Mínimos quadrados ± EP: • Componente físico Tramadol ER 100mg: 3,6 ± 0,6 Tramadol ER 200mg: 3,9 ± 0,6 Tramadol ER 300mg: 3,6 ± 0,6 Tramadol ER 400mg: 3,2 ± 0,6 Placebo: 2,4 ± 0,6 p geral=0,403 • Componente mental Tramadol ER 100mg: 1,1 ± 0,6 Tramadol ER 200mg: 0,6 ± 0,6 Tramadol ER 300mg: -0,7 ± 0,6 Tramadol ER 400mg: -0,5 ± 0,6 Placebo: -0,3 ± 0,6 p geral=0,100 **Problemas do sono** Melhora no Índice de Problemas do Sono (média ± DP) segundo categorias de melhora da dor: • < 0% melhora da dor: –0,6 ± 22,3; n=114 (11,3%)

						• 0–29% melhora da dor: 8,7 ± 21,7, p < 0,05 (vs. *baseline*); n=353 (35,0%) • 30–69% melhora da dor: 25,0 ± 25,2, p<0,05 (vs. *baseline*); n=258 (25,6%) • ≥ 70% melhora da dor: 37,5 ± 27,2, p < 0,05 (vs. *baseline*); n=284 (28,1%) **Incidência de EA:** Tramadol ER 100mg: 71,3% Tramadol ER 200mg: 73,1% Tramadol ER 300mg: 76,1% Tramadol ER 400mg: 84,2% Tramadol ER (todas as doses): 76,2% Placebo: 55,6 % • Constipação: 12/201 (5,9%) placebo X 26/202 (12.9%) 100mg X 33/201 (16.4%) 200mg X 45/201 (22.4%) 300mg X 60/202 (29.7%); p<0.001 • Tontura: 13/201 (6,3%) placebo X 34/202 (16.8%) 100mg X 37/201 (18.4%) 200mg X 41/201 (20.4%) 300mg X 57/202 (28.2%); p<0.001 • Náusea: 15/201 (7,3%) placebo X 30/202 (14.9%) 100mg X 47/201 (23.4%) 200mg X 49/201 (24.4%) 300mg X 52/202 (25.7%); p<0.001 • Sonolência: 5/201 (2,4%) placebo X 17/202 (8.4%) 100mg X 21/201 (10.4%) 200mg X 18/201 (9.0%) 300mg X 41/202 (20.3%); p<0.001 • Dor de cabeça: 17/201 (8,3%) placebo X 29 /202 (14.4%) 100mg X 30/201 (14.9%) 200mg X 21/201 (10.4%) 300mg X 32/202 (15,8%); p=0.104 • Rubor: 11/201 (5,4%) placebo X 18/202 (8.9%) 100mg X 20/201 (10%) 200mg X 19/201 (9.5%) 300mg X 32/202 (15,8%); p=0.011 • Prurido: 3/201 (1,5%) placebo X 12/202 (5.9%) 100mg X 16/201 (8.0%) 200mg X 13/201 (6.5%) 300mg X 24/202 (11,9%); p=0.001 • Insônia: 7/201 (3,4%) placebo X 16/202 (7.9%) 100mg X 13/201 (6.5%) 200mg X 17/201 (8.5%) 300mg X 23/202 (11,4%); p=0.042 • Vômito: 6/201 (2,9%) placebo X 11/202 (5.4%) 100mg X 15/201 (7.5%) 200mg X 14/201 (7.0%) 300mg X 19/202 (9,4%); p=0.094 • Boca seca: 2/201 (1,0%) placebo X 11/202 (5.4%) 100mg X 13/201 (6.5%) 200mg X 22/201 (10.9%) 300mg X 18/202 (8,9%); p<0.001

						• Fatiga: 2/201 (1,0%) placebo X 9/202 (4.5%) 100mg X 11/201 (5.5%) 200mg X 13/201 (6.5%) 300mg X 13/202 (6,4%); p=0.054 **EA graves:** N=126 (12,5%) • ≥1 EA sério: tramadol ER 100 1,5% vs. tramadol ER 200 2,0% vs. tramadol ER 300 1,5% vs. tramadol ER 400 3,0% vs. placebo 1,0% • Morte: Tramadol ER 100mg 0 X Tramadol ER 200mg 0 X Tramadol ER 300mg 0 X Tramadol ER 400mg 0 vs. placebo 0 **Abandono do tratamento:** Placebo: 90/205 [EA: n=21, falta eficácia: n=46, opção paciente: n=9, outros: n=14] Tramadol ER 100mg: 82/203 [EA: n=29, falta eficácia: n=31, opção paciente: n=11, outros: n=11] Tramadol ER 200mg: 85/203 [EA: n=40, falta eficácia: n=29, opção paciente: n=6, outros: n=10] Tramadol ER 300mg: 97/204 [EA: n=54, falta eficácia: n=18, opção paciente: n=14, outros: n=11] Tramadol ER 400mg: 99/205 [EA: n=60, falta eficácia: n=23, opção paciente: n=8, outros: n=8]
Malonne e Coffiner, 2004[18] ECR paralelo, multicêntrico, duplo-cego,	Pacientes entre 45 e 80 anos com OA de quadril/joelho, dor ≥ 35mm (EVA), desconforto	I: Tramadol LP N=111 C: Placebo	14 dias	Analgésicos ou AINE	Alto risco de viés	**EVA (0 a 100 mm) escore de dor:** Redução média da intensidade: Tramadol LP: 24,3 mm vs. placebo: 15,5 mm (P = 0,010)

placebo controlado	funcional ≥ 4 (Índice de Lequesne) e evolução dos sintomas há 6 meses, exigindo tratamento regular com analgésicos ou AINE ≥1 mês n=230	N=119				**Função física - *Lequesne Functional Discomfort Index*:** No dia 7: Tramadol LP vs. placebo (P = 0,014) No dia 14: Tramadol LP vs. placebo (P =NS) **Avaliação global de eficácia** • Paciente: Melhora no 14o dia: Tramadol LP: 77,6% (n=66) vs. Placebo: 59,8% (n=67); p=ns Subgrupo [pacientes que não usaram medicamento de resgate]: Tramadol LP 90,2% (46/51) vs. placebo 78,0% (32/41); p=ns • Investigador: Melhora muito boa/boa: Tramadol LP 61,2% (n=52) vs. placebo 30,4% (n=34); p<0,001 Subgrupo [pacientes que não usaram medicamento de resgate: Tramadol LP: 68,6% (35/51)] vs. placebo: 46,3% (19/41), p=ns **Taxas de resposta e uso de medicamento de resgate** Respondentes: Tramadol LP: 64,7% [n=55] vs. placebo: 50,0% [n=56]; p = 0,039 Respondentes que não tomaram medicamento de resgate: Tramadol LP 60,0% [n=51] vs. placebo 36,6% [n=41]; p = 0,001 **Incidência EA:** N= 164, Tramadol LP: n=131 vs. Placebo: n=33 EA relacionados ao tratamento: Tramadol LR n=124 vs. Placebo n=20 Pacientes ≥1 EA: Tramadol LP: 45,0% (n=50) vs. Placebo: 19,3% (n=23); p<0,001

						• Náusea: Tramadol LP 22,5% [25] vs Placebo 6,7% [8] • Vômito: Tramadol LP 17,1% [19] vs Placebo 0,8% [1] • Sonolência: Tramadol LP 11,7% [13] vs Placebo 0% [0] • Constipação: Tramadol LP 9,9% (11) vs. Placebo 1,7% (2) • Tontura: Tramadol LP 8,1% (9) vs. Placebo 1,7% (2) • Astenia: Tramadol LP 6,3% (7) vs. Placebo 0% (0) • Dor de cabeça: Tramadol LP 4,5% (5) vs. Placebo 3,4% (4) • Mal-estar: Tramadol LP 4,5% (5) vs. Placebo 0,8% (1) • Aumento de suor: Tramadol LP 2,7% (3) vs. Placebo 0% (0) • Sentimento de embriaguez: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Dor epigástrica: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Azia: Tramadol LP 1,8% (2) vs. Placebo 0% (0) • Diarreia: Tramadol LP 0,9% (1) vs. Placebo 1,7% (2) **EA graves:** Tramadol LP n=37 vs. Placebo n=1 **Abandono do tratamento*:*** Devido a EA: Tramadol LP 21,6% (n=24) vs. Placebo 1,7% (n=2)
Emkey et al., 2004[13] ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado	Indivíduos com OA de joelho/quadril sintomática há ≥1 ano, com dor moderada [pontuação EVA ≥50/100 mm] apesar do tratamento com Celecoxibe (≥200 mg/dia) ou Rofecoxibe (≥25	I: Tramadol/APAP n=153 C: Placebo n=153	13 semanas	Celecoxibe: 56,5%; Rofecoxibe: 43,5%	Algumas preocupações	**EVA (0 a 100mm) escore de dor:** • Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 41.5 mm ± 26.00 (escore médio inicial: 69.0 mm ± 12.52) Placebo: 48.3 mm ± 26.63 (escore médio inicial: 69.5 mm ± 13.17) p= 0.025 • Redução média: Tramadol/APAP: –27.5 mm Placebo: –21.2 mm • Redução categórica (≥30% no alívio da dor):

	mg/dia) por mínimo 2 semanas N=306					Tramadol/APAP: 59.5% vs. Placebo: 47.7% p = 0.029 **Pontuação Likert de dor (média ± DP):** Tramadol/APAP 2.0 ± 1.18 Placebo 1.6 ± 1.21; p=0.002 **WOMAC escore dor:** Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 3,8 ± 1,91 (escore médio inicial: 5,4 ± 1,42) Placebo: 4,2 ± 1,84 (escore médio inicial: 5,7 ± 1,59) p=0,263 **WOMAC escore rigidez:** Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 4.4 ± 2.05 (escore médio inicial: 6.0 ± 1.65) Placebo: 4.9 ± 1.92 (escore médio inicial: 6.3 ± 1.77) p=0.056 **WOMAC score função física:** Escore final (média ± DP):

						Tramadol/APAP: 3.9 ± 1.84 (escore médio inicial: 5.6 ± 1.51) Placebo: 4.5 ± 1.86 (escore médio inicial: 5.9 ± 1.53) p=0.049 **Avaliação geral - *Likert scale* (média ± DP):** • Paciente: Tramadol/APAP: 0.8 ± 1.08 vs. Placebo: 0.4 ± 1.19; p=0.005 • Investigador: Tramadol/APAP: 0.8 ± 1.07 vs. Placebo: 0.4 ± 1.19; p=0.001 **Qualidade de vida - SF-36:** • *Role-physical* - Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 46.8 ± 40.96 (escore médio inicial: 24.4 ± 32.73) Placebo: 35.6 ± 37.46 (escore médio inicial: 22.0 ± 32.75) p=0.010 • Resumo do componente físico - Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 34.0 ± 10.23 (escore médio inicial: 28.4 ± 7.52) Placebo: 32.6 ± 8.78 (escore médio inicial: 27.8 ± 6.71) p=0.276 • Resumo do componente mental - Escore final (média ± DP): Tramadol/APAP: 53.5 ± 10.09 (escore médio inicial: 52.6 ± 10.35) Placebo: 52.6 ± 11.02 (escore médio inicial: 51.6 ± 10.89) p= 0.579 **Incidência de EA:** • Sonolência: Tramadol/APAP: 10/153 (6,5%); Placebo: 1/153 (0,7%) • Náusea: Tramadol/APAP: 7/153 (4,6%); Placebo: 1/153 (0,7%) • Constipação: Tramadol/APAP: 5/153 (3,3%); Placebo: 0 • Fadiga: Tramadol/APAP: 4/153 (2,6%); Placebo: 0 • Vômito: Tramadol/APAP: 2/153 (1,3%); Placebo: 0 • Tontura: Tramadol/APAP: 1/153 (0,7%); Placebo: 2/153 (1,3%)

						Abandono do tratamento: Tramadol/APAP: 13,1% Placebo: 3,9% • Falta de eficácia: Tramadol/APAP: 13/153 (8.5%) vs. Placebo: 26/153 (17.0%); p=0.029
Lee et al., 2006[33] ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado	Indivíduos com AR sintomática há mais de 6 meses, pontuação ≥ 40 mm na EVA, e que estavam em uso (≥ 30 dias) de AINE ou DMARD	I: tramadol/APAP C: placebo	Uma semana	DMARD, n (%): Tramadol/APAP: 189 (94,0) Placebo: 61 (92,4) Glicocorticoides, n (%): Tramadol/APAP: 137 (68,2) Placebo: 39 (59,1)	Algumas preocupações	**EVA escore de dor:** • Intensidade da dor diária ao longo de 1 semana, média ± (DP): Tramadol/APAP [n=182]: 47.23 (19.96) vs. Placebo [n=65]: 53.81 (16.59); p=0.018 • Alívio da dor em 1 semana, média ± (DP) numa escala de 6 pontos: Tramadol/APAP [n=183]: 1.04 (0.89) vs. Placebo [n=65]: 0.78 (0.80) **Avaliação da função física (HAQ)** • Atividades diárias comuns: 1,75 (0,97) vs. 1,89 (0,94); p= 0,330 • Comer: 1,01 (0,95) vs. 1,16 (0,88); p= 0,293 • Andar: 0.77 (0.79) vs. 0.92 (0.75); p= 0.190 • Higiene: 0,91 (0,81) vs. 0,87 (0,87); p= 0,787 • Curativos e cuidados: I: 0,66 (0,70) vs P: 0,71 (0,66); p= 0,613 • Alcance: 1,05 (0,98) vs. 1,10 (0,89); p=0,751 • *Arising*: 0,84 (0,77) vs. 0,87 (0,81); p= 0,801 • *Grip*: 1,14 (0,97) vs. 1,16 (0,95); p= 0,882 **Avaliação geral pela EVA de 100 mm, média ± (DP):** • Sujeitos: Tramadol/APAP [n= 160]: 0,59 (0,72) vs. Placebo [n=63]: 0,29 (0,77); p=0,006 • Investigadores: Tramadol/APAP [n=160]: 0,58 (0,74) vs. Placebo [n=63]: 0,27 (0,68); p=0,005 **Incidência EA:**

						N pacientes: 133 Tramadol/APAP**:** 57,6% vs. Placebo: 22,4%; p <0,001; 213 eventos relacionados a tramadol/APAP: náusea (34,1%), tontura (20,0%) e vômito (15,6%) **EA graves:** Tramadol/APAP**:** n=1 vs. Placebo: n=0 **Abandono do tratamento** Tramadol/APAP: n=41 vs. Placebo: n=3 • Alívio insuficiente da dor: I: n = 1 vs. P: n=1 • Devido a EA[1]: Tramadol/APAP: n = 39 (19%) vs. Placebo: n = 2 (3%); P = 0,001 [1]Náuseas (n = 21), Tonturas (n = 5), Vômitos (n = 5), Dor abdominal (n=2), Dor de cabeça (n = 2), Anorexia (n=1), Dor no peito (n=1), Sonolência (n=1) e Infecção respiratória superior (n = 1)
DeLemos BP, Xiang J, 2011[10] ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de joelho o quadril, confirmada radiologicamente, com dor moderada ou intensa (acima de 40 mm de 0-100). N= 1001	Placebo, n= 202 três comprimidos placebo e uma cápsula placebo uma vez ao dia Tramadol ER 100, n= 202 um comprimido tramadol ER 100mg, dois comprimidos placebo e	12 semanas	Os participantes faziam uso de medicamento analgésico, porém foram submetidos a um período de *washout* de dois a sete dias antes da intervenção do estudo	Algumas preocupações	**Intensidade da dor:** *EVA diário de dor (0 -100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* Placebo: 16,5 (1,9) Tramadol ER 100: 16,7 (1,8) Tramadol ER 200: 21,6 (1,8)* Tramadol ER 300: 25,7 (1,8)*

		uma cápsula placebo uma vez ao dia. Tramadol ER 200, n= 203 100 mg de tramadol ER nos dias um a quatro e 200 mg (dois comprimidos de tramadol ER, um comprimido placebo e uma cápsula placebo) depois disso Tramadol ER 300, n= 201 100 mg de tramadol ER nos dias um a quatro 200 mg (como acima) nos dias cinco a nove e 300 mg (três comprimidos tramadol ER e uma cápsula placebo) depois disso				*WOMAC dor (0 -100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* Placebo: 94,9 (8,9) Tramadol ER 100: 82,5 (8,9) Tramadol ER 200: 90,4 (8,9) Tramadol ER 300: 117,8 (8,9) **Incapacidade:** *WOMAC função (0 -1700) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* Placebo: 290,1 (29,1) Tramadol ER 100: 272,3 (29,0) Tramadol ER 200: 271,0 (29,1) Tramadol ER 300: 357,2 (29,0) **Qualidade de vida:** *SF-36 - (0 a 100) média (DP); Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* <u>Componente físico:</u> Placebo: 20,3 (0,6)

						Tramadol ER 100: 20,3 (0,6) Tramadol ER 200: 20,3 (0,6) Tramadol ER 300: 20,9 (0,6) <u>Componente mental:</u> Placebo: -3,0 (0,6) Tramadol ER 100: -2,8 (0,6) Tramadol ER 200: -3,1 (0,6) Tramadol ER 300: -3,5 (0,6) **Avaliação global:** *Patient global assessment (0 - 100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* Placebo: 20,2 (2,0) Tramadol ER 100: 18,8 (2,0) Tramadol ER 200: 20,6 (2,0) Tramadol ER 300: 26,4 (2,0) **Qualidade do sono:** *Overall quality of sleep (0 - 100) Least-Square mean difference (erro padrão da medida) entre baseline e 12 semanas* Placebo: -8,6 (2,1)

						Tramadol ER 100: -11,7 (2,0) Tramadol ER 200: -10,9 (2,0) Tramadol ER 300: -15,6 (2,0)* **Segurança** *Incidência geral de EAs: %* Placebo: 120/200= 60,0% Tramadol ER 100: 127/201= 63,2% Tramadol ER 200: 149/199= 74,9% Tramadol ER 300: 144/199= 72,4% *EAs comuns* Náusea: Placebo 17 (8,5); Tramadol ER 100 31 (15,4); Tramadol ER 200 41 (20,6); Tramadol ER 300 52 (26,1) Tontura: Placebo 15 (7,5); Tramadol ER 100 30 (14,9); Tramadol ER 200 45 (22,6); Tramadol ER 300 48 (24,1) Constipação: Placebo 5 (2,5); Tramadol ER 100: 23 (11,4); Tramadol ER 200: 35 (17,6); Tramadol ER 300: 40 (20,1) Dor de cabeça: Placebo 26 (13,0); Tramadol ER 100 21 (10,4); Tramadol ER 200: 31 (15,6); Tramadol ER 300: 25 (12,6) Diarreia: Placebo 12 (6,0); Tramadol ER 100 8 (4,0); Tramadol ER 200: 15 (7,5); Tramadol ER 300 20 (10,1)

						Vômito: Placebo 5 (2,5); Tramadol ER 100 9 (4,5); Tramadol ER 200: 14 (7,0); Tramadol ER 300 20 (10,1) Insônia: Placebo 6 (3,0; Tramadol ER 100) 10 (5,0); Tramadol ER 200: 20 (10,1); Tramadol ER 300 19 (9,5) Boca seca: Placebo 4 (2,0); Tramadol ER 100 9 (4,5); Tramadol ER 200: 16 (8,0); Tramadol ER 300 17 (8,5) Sonolência: Placebo 2 (1,0); Tramadol ER 100 16 (8,0); Tramadol ER 200: 24 (12,1); Tramadol ER 300 11 (5,5) Infecção do trato respiratório superior: Placebo 10 (5,0); Tramadol ER 100: 9 (4,5); Tramadol ER 200: 6 (3,0); Tramadol ER 300: 7 (3,5) *EAs graves: %* Placebo: 7,0% Tramadol ER 100: 8,5% Tramadol ER 200: 16,6% Tramadol ER 300: 16,6% *Não houve mortes*
Peloso, P. M. and Bellamy, N. 2000[20] ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de joelho o quadril, confirmada radiologicamente, com pelo menos grau II de severidade da OA e dor moderada	Comprimido de codeína de liberação controlada (Codeína Contin – 100 mg) N= 51	Quatro semanas	Os participantes faziam uso de medicamento analgésico, porém foram submetidos ao período de *washout* de dois	Alto risco	**Intensidade da dor:** *WOMAC dor (0-500mm) média (DP) em 4 semanas; p* Codeína CR: 145,4 (101,3) Placebo: 221,3 (118,7); p< 0,001

	N=103	Comprimido placebo N= 52 *A dose de ambos os grupos variou de um a dois comprimidos a cada 12 horas.		a sete dias antes da intervenção do estudo. Os pacientes podiam continuar com uso de acetaminofeno 650mg em até três vezes ao dia.		*EVA nas últimas 24h (0-100) média (DP) em 4 semanas; p* Codeína: 32,5 (21,4) Placebo: 47,7 (24,7); p< 0,001 *EVA na última semana (0-100) média (DP) em 4 semanas; p* Codeína: 29,4 (20,9) Placebo: 47,8 (25,6); p< 0,001 **Incapacidade:** WOMAC função (0 -1700mm) média (DP) em 4 semanas; p Codeína: 456,2 (316,2) Placebo: 687,5 (415,5); p< 0,001 WOMAC rigidez (0 -200mm) média (DP) em 4 semanas; p Codeína: 66,2 (46,3) Placebo: 87,1 (52,8); p= 0,003 **Avaliação global:** *Patient global assessment (0-7) média (DP) em 4 semanas; p* Codeína: 2,1 (0,9)

						Placebo: 0,9 (1,0); p< 0,001 **Dificuldade para dormir** *(0-100) média (DP) em 4 semanas; p* Codeína: 11,2 (21,2) Placebo: 23,8 (25,5); p= 0,02 **Segurança** *Incidência geral: %* Codeína CR: 82% Placebo: 58% *EAs comuns: n (%)* Constipação: Codeína CR: 49%; Placebo: 11% Sonolência: Codeína CR: 39%; Placebo: 10% Tontura: Codeína CR: 33%; Placebo: 8% *Descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso n (%)* Codeína CR: 15/51= 29,4% Placebo: 4/52= 7,8%

Silverfield, J. C. and Kamin, M. and Wu, S. C. 2002[23] ECR multicêntrico Fase 3	Osteoartrite de quadril ou joelho, sintomática por pelo menos 1 ano e com agudização da dor nos últimos dias (EVA acima de 50mm de 0-100) N= 308	Comprimido de tramadol 37,5 mg/acetaminofeno325 mg N= 197 Comprimido placebo N= 111 *A dose de ambos os grupos podia variar entre quatro a oito comprimidos ao dia.	10 dias	Todos os participantes faziam uso de AINEs ou inibidores seletivos da COX-2 com dose estável por 30 dias. Ao longo do estudo, os pacientes continuaram a terapia com AINEs ou inibidores seletivos da COX-2 na dose usada antes da entrada no estudo.	Algumas preocupações	**Dor:** *Intensidade da dor (0 nenhuma a 3 grave), média em 1 a 5 dias; p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 1,4 Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 *Intensidade da dor (0 nenhuma a 3 grave), média em 10 dias; p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 1,3 Placebo n=109: 1,6; p< 0,001 *Alívio da dor (-1 muito pior a 4 alívio completo), média em 1 a 5 dias; p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 2,1 Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 *Alívio da dor (-1 muito pior a 4 alívio completo), média em 10 dias; p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 2,1 Placebo n=109: 1,7; p< 0,001 *WOMAC dor (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p* Tramadol / acetaminofeno n=192: 3,41 (1,82) Placebo n=110: 4,00 (1,91); p= 0,004

						Incapacidade: *WOMAC função (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 3,77 (1,76) Placebo n=109: 4,16 (1,82); p= 0,013 *WOMAC rigidez (escala varia de 2,5 a 12,5 pontos) média (DP) em 10 dias, p* Tramadol / acetaminofeno n=193: 4,25 (2,08) Placebo n=110: 4,59 (1,99); p= 0,100 **Melhora global:** *Patient global assessment of clinical effectiveness, escala categórica* *Tramadol / acetaminofeno (%) Vs. Placebo (%)* *Muito pior: 4% Vs. 7%* *Pior: 2,1% Vs. 4,5%* *Sem mudança: 13,3% Vs. 31,8%* *bem: 45,6% Vs. 37,3%* *Muito bem: 35,4% Vs. 19,1%* **Segurança:** *Incidência geral: %* Tramadol / acetaminofeno: 88/197= 44,7%

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

	n=462	(comprimido combinado) n= 153				TRAM/APAP: 11,9 (5,83) COD/APAP: 11,6 (6,24) Diferença (IC95%): 0,5 (-0,48 a 1,28) • Alívio máximo da dor[1], média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 2,3 (1,17) COD/APAP: 2,3 (1,18) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 2,5 (1,04) COD/APAP: 2,4 (1,12) • Intensidade da dor, média (DP): <u>Dia 1</u> TRAM/APAP: 3,4 (3,77) COD/APAP: 3,8 (3,88) Diferença (IC95%): -0,6 (-2,42 a 1,22) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 3,8 (4,06) COD/APAP: 3,3 (3,90) Diferença (IC95%): 0,7 (-1,32 a 2,72) **Eficácia Geral - escala: 1 a 5, média (DP):** <u>Dia 1</u>

						TRAM/APAP: 2,6 (1,06) COD/APAP: 2,7 (0,99) <u>Dia 22</u> TRAM/APAP: 2,9 (1,12) COD/APAP: 2,8 (1,16) **Incidência de EA:** TRAM/APAP: 71% COD/APAP: 76% • Sonolência: TRAM/APAP n=54 (17%) X COD/APAP n=37 (24%); p=0.05 • Náusea: TRAM/APAP n=53 (17%) X COD/APAP n=29 (19%); p=0.32 • Tontura: TRAM/APAP n=47 (15%) X COD/APAP n=21 (14%); p=0.33 • Constipação: TRAM/APAP n=35 (11%) X COD/APAP n=32 (21%); p<0.01 • Dor de cabeça: TRAM/APAP n=34 (11%) X COD/APAP n=11 (7%); p=0.08 • Vômito: TRAM/APAP n=22 (7%) X COD/APAP n=10 (7%); p=0.41 • Diarreia: TRAM/APAP n=19 (6%) X COD/APAP n=7 (5%); p=0.23 • Boca seca: TRAM/APAP n=16 (5%) X COD/APAP n=10 (7%); p=0.28 • Fadiga: TRAM/APAP n=15 (5%) X COD/APAP n=9 (6%); p=0.33 • Dispepsia: TRAM/APAP n=14 (5%) X COD/APAP n=8 (5%); p=0.37 • Qualquer evento adverso: TRAM/APAP n=220 (71%) X COD/APAP n=117 (76%); p=0.11 • **Abandono do tratamento, n (%)** TRAM/APAP: 61 (20) X COD/APAP: 2 (21); Total: 93 (20) • Por EA: TRAM/APAP: 37 (12) X COD/APAP: 21 (14); Total: 58 (13) • Por opção do paciente: TRAM/APAP: 14 (5) X COD/APAP: 5 (3); Total: 19 (4) • Por seguimento: TRAM/APAP: 4 (1) X COD/APAP: 2 (1); Total: 6 (1) • Outros: TRAM/APAP: 6 (2) X COD/APAP: 4 (3); Total: 10 (2)

						Nenhum EA grave foi relacionado ao tratamento.

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

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

4.2 DOR NEUROPÁTICA

4.2.1 TRAMADOL

Boureau e colaboradores, 2003[28] visaram estudar a eficácia e a segurança de tramadol de liberação controlada comparado a placebo em pacientes com neuralgia pós-herpética. Após a estabilização do tratamento, a média (DP) de dose foi de 275,5 (89,7) mg de tramadol. O desfecho primário do estudo foi a intensidade média de dor espontânea ao final do estudo mensurada pela escala visual analógica. A média (DP) da idade foi de 65,7 (11,9) anos no grupo intervenção e de 67,9 (11,7) anos no grupo placebo. Já a proporção de homens foi maior no grupo intervenção [20 (37,7%)] do que no grupo placebo [11 (20,0%)].

Harati e colaboradores, 1998[30] avaliaram a eficácia e a segurança de tramadol comparado a placebo em pacientes com neuropatia diabética dolorosa. A dose média utilizada de tramadol foi de 210 (113) mg ao dia. O desfecho primário do estudo foi a intensidade da dor ao final do estudo mensurado por escala *Likert* de cinco pontos. A idade foi semelhante entre os grupos, sendo em média (variação) de 59 (34-75) anos no grupo intervenção e de 59 (32-85) anos no grupo placebo. Da mesma forma, a proporção de homens foi similar, com 39 (60%) no grupo intervenção e de 39 (59%) no grupo placebo.

4.2.2 TRAMADOL / ACETAMINOFENO

Bennett e colaboradores, 2003[1] avaliaram eficácia e segurança de comprimido combinado de 37,5mg de tramadol com 325mg de acetaminofeno comparado a placebo para tratamento de dor proveniente de fibromialgia. Seu desfecho primário foi o tempo cumulativo para descontinuação devido à falta de eficácia. A idade dos participantes foi similar entre os grupos, em média (DP), o grupo tramadol/acetaminofeno tinha 49 (11) anos e o grupo placebo, 51 (10) anos. Da mesma forma, a proporção de homens foi semelhante entre os grupos, sendo que o grupo tramadol/acetaminofeno tinha 11 (7%) e o grupo placebo, 8 (5%).

Freeman e colaboradores, 2007[29] avaliaram a eficácia e a segurança de tramadol 37,5mg/acetaminofeno 325mg comparado a placebo para tratar neuropatia diabética periférica dolorosa. Seu desfecho primário foi mudança desde a *baseline* até ao final do estudo nos escores diários de dor mensurados por um programa interativo de resposta por voz, de 0=sem dor até 10=pior dor imaginável. A média (DP) de idade da população foi de 55,7 (10,32) anos, o que se refletiu nos grupos intervenção [56,2 (9,88) anos] e controle [55,1 (10,76) anos]. Da mesma forma, a proporção de pacientes homens na população foi de 184 (59%), que se refletiu entre os grupos intervenção [96 (60,0%)] e controle [88 (57,9%)].

Quadro 14: Caracterização dos estudos selecionados de dor neuropática.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Bennet, 2003[1] ECR	Adultos com dor moderada derivada de fibromialgia N=315	Tramadol 37,5mg + Acetaminofeno 325mg N=158 Placebo N=157	91 dias	Baixa dose de inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) ou erva de São João (mas não ambos) para depressão; zolpidem e flurazepam para dormir, desde que em dose estável por pelo menos um mês	Alto risco de viés	**Escala visual Analógica (EVA):** Comparado com placebo, o escore médio final de dor foi cerca de 12mm (18%) menor no grupo tramadol/acetaminofeno (p<0,001) Escore de dor (DP) em milímetros na visita final Tramadol/acetaminofeno: 53 (32) Placebo: 65 (29) **Pontuação Likert:** O alívio de dor final médio foi significativamente melhor no grupo tramadol/acetaminofeno do que no grupo placebo (p<0,001). **Redução de pelo menos 30% da dor** tramadol/acetaminofeno: 65 de 156 (42%) placebo: 37 de 157 (24%) **Redução de pelo menos 50% da dor** tramadol/acetaminofeno: 54 de 156 (35%) placebo: 29 de 157 (18%) ***Fibromyalgia Impact Questionnaire – stiffness*:** Na visita final

						tramadol/acetaminofeno: 6,2 (2,7) placebo: 7,0 (2,3); p=0.008 ***Fibromyalgia Impact Questionnaire - physical impairment:*** Na visita final tramadol/acetaminofeno: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0.02 ***Sleep questionnaire - sleep index 9:*** Na visita final tramadol/acetaminofeno: 55 (17) placebo: 55 (18); p=0,74 ***Fibromyalgia Impact Questionnaire - work missed:*** Na visita final Tramadol/ acetaminofeno: 3,7 (2,6) placebo: 4,5 (2,5); p=0,02 ***SF-36 health survey - general health:*** Na visita final tramadol/acetaminofeno: 53 (22) placebo: 47 (22); p=0,08 **Reações adversas gerais** Tramadol/acetaminofeno: 118 de 156 (76%)

						Placebo: 87 de 156 (56%); p<0,001 • **Nausea** Tramadol/acetaminofeno: 31 de 156 Placebo: 18 de 156; p=0,06 • **Tontura** Tramadol/acetaminofeno: 15 de 156 Placebo: 8 de 156; p=0,19 • **Constipação** Tramadol/acetaminofeno: 15 de 156 Placebo: 5 de 156; p=0,04 • **Sonolência** Tramadol/acetaminofeno: 14 de 156 Placebo: 7 de 156; p=0,17 A taxa cumulativa de **descontinuação de terapia para qualquer razão** foi significativamente menor no grupo tramadol/acetaminofeno (48% no dia 91) do que no grupo placebo (62% no dia 91; p=0,004). A taxa cumulativa de **descontinuação devido à falta de eficácia** também foi significativamente menor no grupo tramadol/ acetaminofeno (29% no dia 91) do que no grupo placebo (51% no dia 91; p<0,001)
Freeman, 2007[29] **ECR**	Adultos com neuropatia diabética periférica dolorosa simétrica e distal nas extremidades inferiores e diabetes controlada N=313	Tramadol/ acetaminofeno N=160 Placebo N=153	66 dias	Não reportado	Algumas preocupações	**Mudança desde a linha de base, média (DP) em dor pela EVA** tramadol/acetaminofeno: -30,6 placebo: -17,2; p<0,001 **Pontuação likert:** Tramadol/ acetaminofeno reduziu a dor média diária significativamente mais do que o placebo, desde a linha de base até a última visita. tramadol/acetaminofeno: -2,71

						placebo: -1,83 **Redução de 30% ou mais de escores de dor** tramadol/ acetaminofeno: 56,3% placebo: 37,7%; p=0,001 **Redução de 50% ou mais de escores de dor** tramadol/acetaminofeno: 37,5% placebo: 21,9%; p=0,003 **Avaliação global do paciente:** Entre os sujeitos que reportaram impressão global de mudança na visita final, 87 (61,7%) de 141 participantes no grupo tramadol/acetaminofeno e 58 (43,6%) de 133 pacientes no grupo placebo reportaram terem melhorado, melhorado muito ou melhorado bastante (p<0,001) **Qualidade geral do sono: t**ramadol/acetaminofeno foi associado com significativamente maior redução em interferência de sono do que o placebo. tramadol/ acetaminofeno: -2,95 placebo: -1,88 **Qualidade de vida:** Autores reportam que tramadol/acetaminofeno foi associado com significativamente maior melhora do que placebo por várias medidas de qualidade de vida e humor, incluindo pelo SF-MPQ, distúrbio total de humor pelo POMS, e algumas medidas do SF-36.

						Reações adversas gerais tramadol/acetaminofeno: 96 de 160 (60.0%) placebo: 90 de 153 (58,8%); p=0,9084 • **Tontura** tramadol/ acetaminofeno: 10 de 160 (6,3%) placebo: 2 de 153 (1,3%); p=0,0356 • **Sonolência** tramadol/ acetaminofeno: 10 de 160 (6,3%) placebo: 2 de 153 (1,3%); p=0,0356 • **Diarreia** tramadol/ acetaminofeno: 8 de 160 (5,0%) placebo: 3 de 153 (2,0%); p=0,2195 • **Constipação** tramadol/ acetaminofeno: 8 de 160 (5,0%) placebo: 2 de 153 (1,3%); p=0,1046 **Eventos adversos graves: t**ramadol/acetaminofeno: 5 de 160 (dor no peito, hemorragia gastrointestinal, angina pectoris, carcinoma, laminectomia)**; P**lacebo: 4 de 153 (celulite, ataque cardíaco, obstrução intestinal, fibrilação atrial, desordem de artéria coronária) **Descontinuação por qualquer razão:** As principais razões para descontinuação nos grupos tramadol/ acetaminofeno e placebo foram eventos adversos (8,1% versus 6,5%) e falta de eficácia (5,0% versus 15,0%)
Boureau, 2003[28]	Pacientes de ambos os sexos com neuralgia pós herpética	Tramadol de liberação controlada N=64	Seis semanas	76 pacientes haviam sido previamente tratados para	Alto risco de viés	**Escala visual analógica (EVA):** Os autores reportam que a diferença entre grupos em médias ajustadas no dia 43, em favor do grupo tramadol, foi estatisticamente significante na análise principal na população PP (p=0,0499) e na análise

ECR	crônica com dor espontânea N=127	Placebo N=63		neuralgia pós herpética, a maioria com medicamentos analgésicos		confirmatória na população ITT (p=0,031). Os autores concluíram pela superioridade do tramadol na diferença entre grupos. Intensidade da dor pela EVA (ITT) na visita final, média (DP) tramadol: 25,3 (23,0) placebo: 33,6 (25,4) **Escala Likert:** Escores de intensidade de dor em escala verbal de 5 pontos: média (SD) diminuiu nos dois grupos, sem diferença significativa entre os grupos (p=0.068) Visita final: tramadol: 2,1 (0,9) placebo: 2,4 (0,9) **Uso de medicamento de resgate:** Os autores reportam que dose total de acetaminofeno até a sexta semana de tratamento foi menor no grupo tramadol do que no grupo placebo e os dois grupos tiveram diferenças significativas na distribuição desse parâmetro (p=0,022) **Qualidade de vida:** sem diferença significante entre os grupos (p=0,914) média (DP) dos escores de Nottingham no dia 43 tramadol: 5,7 (6,0) placebo: 6,7 (7,0) **Reações adversas gerais:**

						tramadol: 19 de 64 (29,7%) placebo: 20 de 63 (31,8%) • **Sistema digestivo** tramadol: 11 de 64 (17,2%) placebo: 5 de 63 (7,9%) • **Sistema nervoso** tramadol: 6 de 64 (9,4%) placebo: 5 de 63 (7,9%) **Eventos adversos graves:** Eventos adversos graves ocorreram em 3 pacientes, sem descrição de qual grupo de intervenção. **Abandono de tratamento por qualquer razão:** 6 pacientes no grupo tramadol interromperam prematuramente o estudo por causa de eventos adversos.
Harati, 1998[30] **ECR**	Pacientes com diabetes mellitus e controle glicêmico aceitável, com neuropatia diabética distal, dor crônica e diária nas extremidades inferiores N=131	Tramadol N=65 Placebo N=66	42 dias	A terapia antidiabética usada por cada paciente antes da entrada no estudo não foi modificada durante a fase duplo-cega	Algumas preocupações	**Pontuação likert** Intensidade de dor no último dia, em média (DP) tramadol: 1,4 (0,1) placebo: 2,2 (0,1); p<0.001 Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para percepção de saúde atual, estresse psicológico, funcionamento geral, e para as escalas de sono (dados quantitativos não relatados) Reações adversas específicos • **Náusea**

						tramadol: 15 de 65 (23%) placebo: 2 de 66 (3%) • **Constipação** tramadol: 14 de 65 (22%) placebo: 2 de 66 (3%) • **Sonolência** tramadol: 8 de 65 (12%) placebo: 4 de 66 (6%) **Tontura**tramadol: 3 de 65 (5%) placebo: 0 de 66 • **Diarreia** tramadol: 2 de 65 (3%) placebo: 5 de 66 (8%) **Abandono de tratamento por qualquer causa:** 9 pacientes tratados com tramadol e 1 paciente tratado com placebo descontinuou devido a eventos adversos; 22 pacientes tratados com placebo e 9 tratados com tramadol descontinuaram por falta de eficácia

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

4.3 DOR ONCOLÓGICA

4.3.1 TRAMADOL

Rodriguez e colaboradores (2007)[31] conduziram um ECR com o objetivo de comparar a incidência de eventos adversos dos opioides codeína, hidrocodona e tramadol no alívio da dor do câncer. Para isso, um total de 177 pacientes com dor persistente associada ao câncer, de intensidade moderada ou grave e que precisam de terapia farmacológica analgésica por causa da dor foram aleatoriamente designados para receber codeína 150mg/acetaminofeno 250 mg, uma vez ao dia (n= 59); cloridrato de tramadol 200 mg, uma vez ao dia (n= 56), ou hidrocodona uma vez ao dia (n= 62). Se não houvesse alívio da dor em nenhum controle (pontuação visual analógica [EVA] 4 cm), as doses eram duplicadas. Se quaisquer efeitos adversos fossem observados ao dobrar a dose, a dosagem era reduzida em 25%. O tratamento foi realizado durante 23 dias de segmento. Para este relatório, utilizamos dados apenas de tramadol versus codeína. Todos os pacientes faziam uso de analgésicos e foram orientados a descontinuar todos os analgésicos por, pelo menos, oito horas antes do início do tratamento do estudo. Foi permitido continuar o uso de medicamentos para dores neuropáticas, como antidepressivos ou anticonvulsivantes, se o tratamento já tivesse sido iniciado. No entanto, não foi permitido o início de um novo tratamento durante o curso do estudo. A dor sentida pelos participantes teve origem mais frequente no estômago, mama ou próstata e foi classificada como somática (33%), visceral (52%), mista (6%) ou neuropática (9%). Na primeira visita, 60% dos pacientes descreveram a intensidade da dor como moderada (4–6 / 10), com os 40% restantes dos pacientes descrevendo a dor como intensa (7–10 / 10).

Quadro 15: Caracterização dos estudos selecionados de dor oncológica crônica.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Dor Lombar						
Rodriguez, R. F. e Bravo, L. E. 2007[31] ECR multicêntrico Fase 3	Dor persistente associada ao câncer, de intensidade moderada ou grave e que precisavam de medicação analgésica por causa da dor N=177	Comprimido de codeína 150mg / acetaminofeno 250 mg n= 59 Comprimido de Cloridrato de tramadol 200 mg n=56 *A dose de ambos era uma vez ao dia e poderia duplicar, caso não houvesse melhora da dor.	23 dias	Todos os pacientes faziam uso de medicamentos e descontinuaram todos os analgésicos por pelo menos 8 horas antes do início do tratamento do estudo. Foi permitido continuar o uso de medicamentos para dores neuropáticas, como antidepressivos ou anticonvulsivantes, se o tratamento já tivesse sido iniciado.	Algumas Preocupações	**Segurança** *EAs comuns (%)* Náusea: Codeína/ acetaminofeno: 28,81; Tramadol: 46,43 Vômito: Codeína/ acetaminofeno: 23,73; Tramadol: 35,71 Constipação: Codeína/ acetaminofeno: 35,6; Tramadol: 25,0 Diarreia: Codeína/ acetaminofeno: 0,00; Tramadol: 1,79 Perda de apetite: Codeína/ acetaminofeno: 1,69; Tramadol: 21,43 Fraqueza: Codeína/ acetaminofeno: 0,00; Tramadol: 12,50 Boca seca: Codeína/ acetaminofeno: 15,25; Tramadol: 21,43 Sonolência: Codeína/ acetaminofeno: 35,59; Tramadol: 46,43 Tontura: Codeína/ acetaminofeno: 23,73; Tramadol: 41,07 Insônia: Codeína/ acetaminofeno: 0,00; Tramadol: 3,57 Retenção urinária: Codeína/ acetaminofeno: 0,00; Tramadol: 3,57 Prurido: Codeína/ acetaminofeno: 11,86; Tramadol: 19,64 Sudorese: Codeína/ acetaminofeno: 8,47; Tramadol: 12,50 Alucinações: Codeína/ acetaminofeno: 6,78; Tramadol: 7,14

ECR: Ensaio clínico randomizado; n: número total de participantes; EAs: Eventos adversos.

4.4 DOR CRÔNICA NÃO ONCOLÓGICA

4.4.1 TRAMADOL

De Craen e colaboradores (2001)[27] conduziram um ECR fatorial (2x2), duplo cego, placebo-controlado que teve por objetivo investigar se a expectativa induzida experimentalmente pode modificar o efeito analgésico do tramadol em relação ao placebo. Para tanto, pacientes com dor crônica foram randomizados para receber tramadol 50 mg (dose única) ou placebo. Os pacientes também foram randomizados para receber uma atitude positiva expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito esperado do medicamento ou uma atitude neutra. As características basais dos pacientes foram igualmente distribuídas entre os quatro grupos de tratamento, exceto o número de pacientes em uso de coanalgésico. Em duas, quatro, seis, oito e 24 horas após a randomização foi calculada a diferença de intensidade da dor – mensurada a partir da escala visual analógica de dez centímetros – em relação ao *baseline* e a necessidade de uso de analgésico adicional. Também foram mensurados a soma das diferenças de intensidade da dor observadas em uma hora (desfecho primário) e oito horas de estudo e os efeitos adversos.

Quadro 16: Caracterização dos estudos selecionados de dor crônica não oncológica.

Estudo	População	Intervenção e comparador	Seguimento	Tratamento Prévio	Avaliação geral RoB 2.0	Principais resultados
Dor não oncológica						
de Craen et al., 2001[27] ECR fatorial (2x2), duplo cego, placebo-controlado	Pacientes ≥ 18 anos de idade, com dor crônica de origem não maligna - queixa há pelo menos 6 meses, e que não estivessem em uso de tramadol n= 112	I1: Tramadol 50 mg (dose oral única) n= 56 C1: Placebo n= 55 I2: atitude positiva expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito analgésico esperado do medicamento C2: atitude neutra expressa verbalmente pelo médico em relação ao efeito analgésico esperado do medicamento	24 horas (efeito agudo)	NR	Alto risco	**EVA escore de dor** • Diferença na Intensidade da dor (cm) em 60 minutos, média (EP) Tramadol: 0,9 (0,2) Placebo: 0,4 (0,2) • Soma da Diferença da Intensidade da Dor (cm) em 30 e 60-minutos, média (EP) Tramadol: 1,4 (0,3) Placebo: 0,9 (0,3) • Diferença de efeito analgésico entre os grupos, média (cm); IC95%: 0,5; -0,3 a 1,4 **Incidência de EA:** Tramadol: 36/56 (64%) Placebo: 20/55 (36%) • Náusea: Tramadol 10 vs. Placebo 0 • Tontura: Tramadol 20 vs. Placebo 8 • Sonolência: Tramadol 4 X Placebo: 4 • Boca seca: Tramadol 3 X Placebo: 1 • Sudorese: Tramadol 4 X Placebo: 3 • Dor de cabeça: Tramadol 5 X Placebo: 3 • Outros: Tramadol 15 X Placebo: 9

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

5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

5.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

Os estudos sobre dor de origem musculoesquelética apresentaram moderado a alto risco de viés, segundo a ferramenta "RoB 2: *A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*"[2]. O domínio avaliado majoritariamente como baixo risco foi o domínio dois (risco de viés no desvio da intervenção predestinada), que avalia principalmente o cegamento de pacientes e terapeutas em relação ao tratamento e se o não cegamento impactou nos resultados do estudo. Já o domínio cinco (risco de viés na seleção do resultado relatado) foi avaliado majoritariamente como algumas preocupações. O motivo é que a maioria dos estudos não apresentou um registro ou protocolo, publicado *a priori* da análise dos dados, para que fosse possível avaliar se houve um viés na seleção dos resultados relatados. Por fim, o domínio em que a maioria dos estudos foi avaliada como alto risco de viés foi o três (viés por dados perdidos). Esse item foi avaliado como alto risco de viés porque alguns estudos, por exemplo Hyup e colaboradores (2013)[17] e Peloso e colaboradores (2000)[20], não realizaram análise por intenção de tratamento (ITT) e/ou apresentaram perda de dados superior a 25% por grupo. Schnitzer e colaboradores (2000)[25], Ruoff e colaboradores (2003)[22] e Peloso e colaboradores (2004)[21], por exemplo, apresentaram mais de 50% de perda amostral em um dos grupos. Mais detalhes sobre o risco de viés de cada estudo podem ser observados na Figura 2 e Figura 3 abaixo.

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor musculoesquelética.

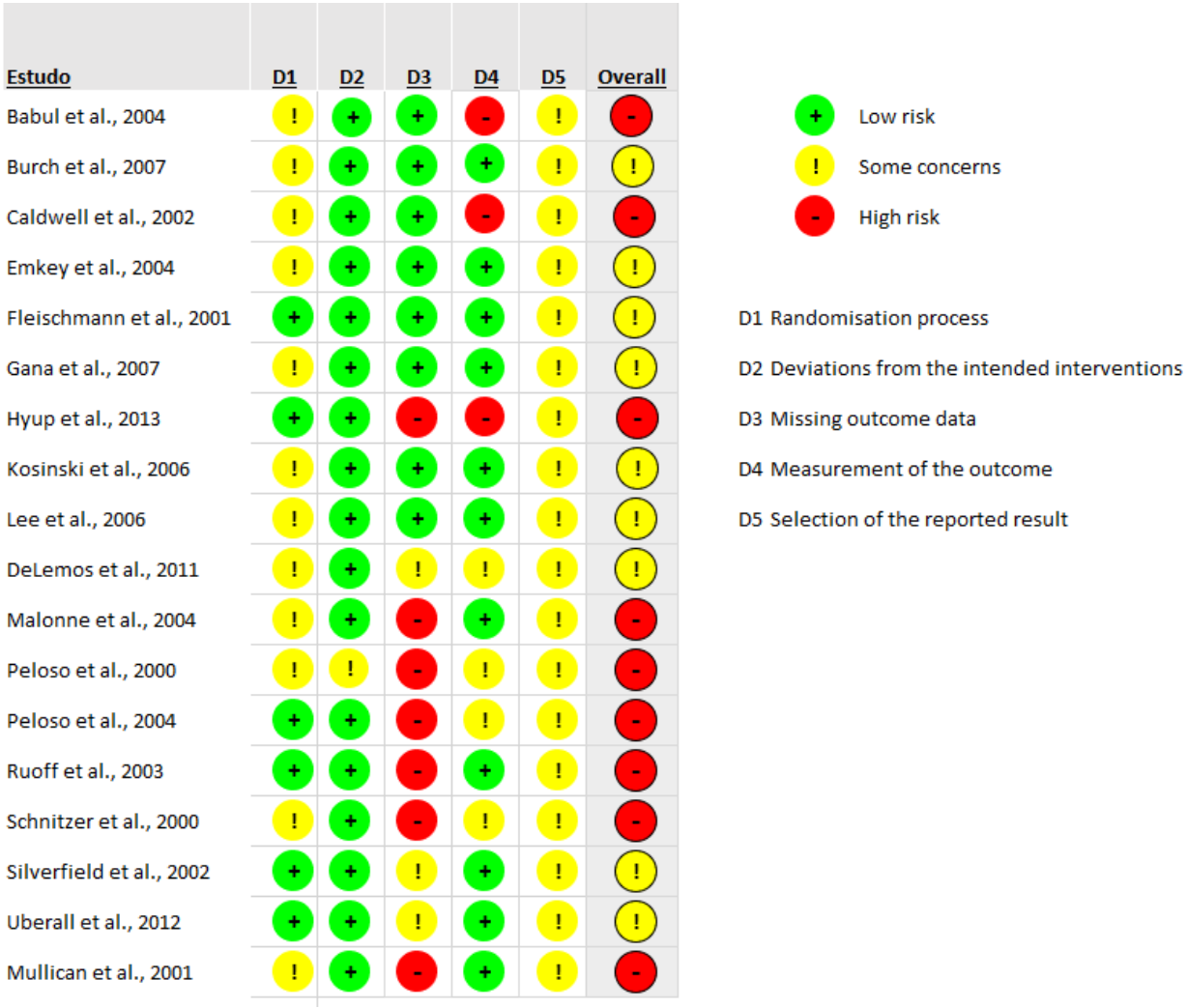
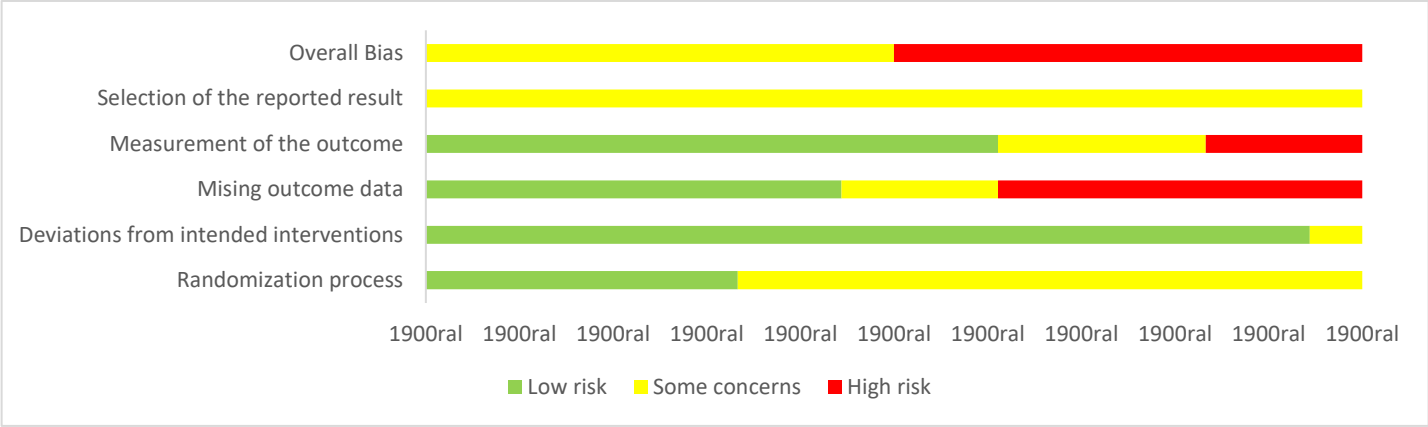


Figura 3: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação – dor musculoesquelética.



5.2 DOR NEUROPÁTICA

De acordo com a ferramenta de risco de viés da Cochrane "RoB 2: *A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*"[2], os estudos sobre dor de origem neuropática tiveram moderado a alto risco de viés. O domínio avaliado com algumas preocupações foi o cinco, com risco de viés na seleção do resultado relatado. Uma vez que nenhum dos estudos teve plano de análise pré-especificado e que tenha sido finalizado antes que os dados fossem viabilizados para análise, isto é, um protocolo disponibilizado, os estudos não tiveram baixo risco de viés nesse domínio.

O estudo de Bennett e colaboradores (2003) teve alto risco de viés nos domínios três e quatro devido à grande perda de seguimento dos participantes e a mensuração potencialmente inapropriada do desfecho primário.

Já o estudo de Boureau e colaboradores (2003) teve alto risco de viés nos domínios um e dois devido à falta de informação sobre o sigilo da sequência de alocação e porque os autores realizaram as análises estatísticas na população por protocolo, isto é, desconsiderando aqueles pacientes que foram alocados para um tratamento, mas não o receberam ou não concluíram as avaliações. Detalhes sobre o risco de viés de cada estudo de dor neuropática podem ser observados na Figura 4 e

Figura 5 abaixo.

Figura 4: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor neuropática.

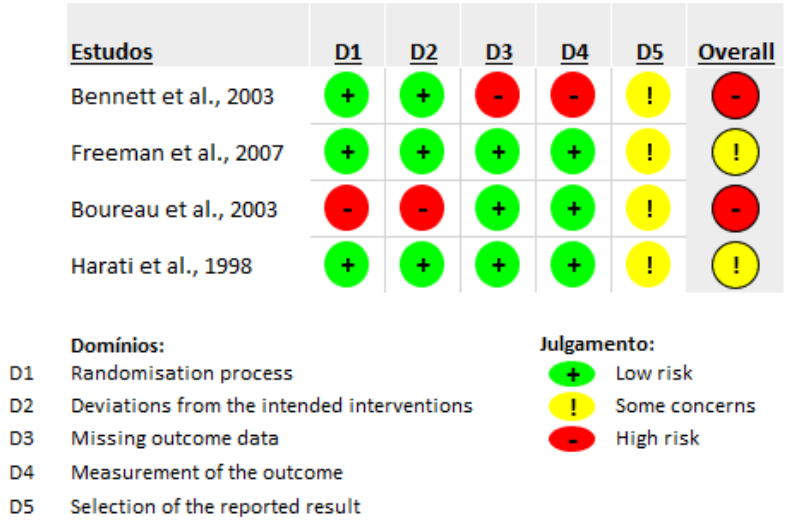
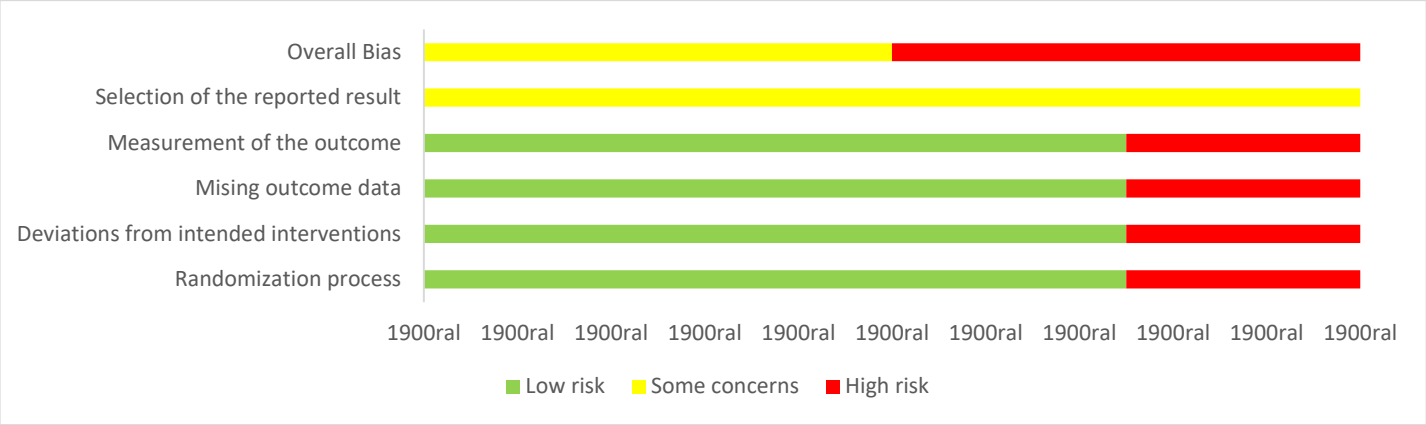


Figura 5: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação – dor neuropática.



5.3 DOR ONCOLÓGICA

O estudo de Rodriguez e colaboradores (2007)[31] foi classificado como algumas preocupações no risco de viés. A randomização foi realizada de forma correta, sendo que os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um de três grupos, de acordo com um cronograma gerado por computador, para receber 1) codeína/paracetamol, 2) hidrocodona/paracetamol ou 3) cloridrato de tramadol. Os autores não mencionam informações sobre sigilo de alocação, mas as características do início do estudo são similares entre os grupos. Os autores afirmam que a distribuição de medicamentos foi cega, por meio do uso de embalagens em recipientes idênticos. Cada recipiente continha o medicamento no número apropriado de comprimidos durante os primeiros dois dias do estudo e depois a cada sete dias (três pacotes). Porém, não há clareza no texto sobre a condução do estudo. Os autores não mencionam se houve ou não perda de dados na avaliação, assim como, não relatam o ponto do tempo em que os dados foram coletados. Também não há menção sobre cegamento de avaliadores, e os resultados reportados são apenas sobre segurança e parecem incompletos. Não há um registro ou protocolo publicado a priori da análise dos dados para checagem de viés de seleção de resultados. Porém, informações cruciais sobre segurança não foram relatadas, como, a incidência geral de EAs, percentual de EAs graves, percentual de pacientes que precisaram de tratamento devido aos EAs, pacientes que precisaram descontinuar o tratamento devido aos EAs, ou até mesmo se houve ou não mortes durante o estudo (

Figura 6 e Figura 7).

Vale ressaltar que apesar dos autores apresentarem somente os resultados dos desfechos de segurança nesse estudo, há outras duas publicações na literatura desse mesmo estudo[34,35] que reportaram dados de eficácia. No entanto, as comparações apresentadas nesses estudos foram codeína/paracetamol versus hidrocodona/paracetamol em um estudo

e hidrocodona/paracetamol versus cloridrato de tramadol no segundo estudo. Portanto, não há dados de eficácia da comparação de interesse do presente relatório.

Figura 6: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor oncológica.

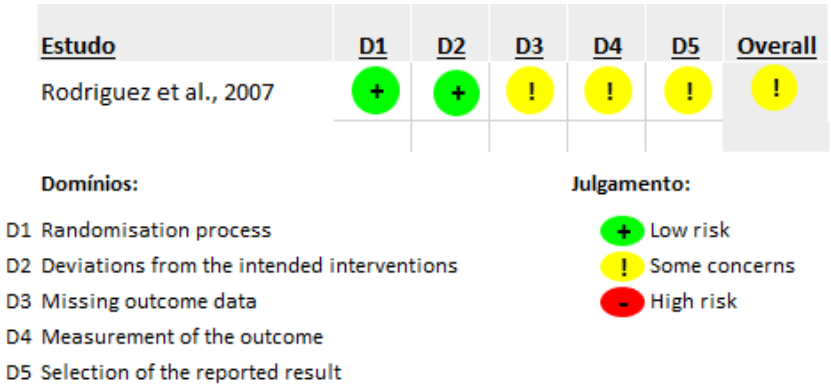
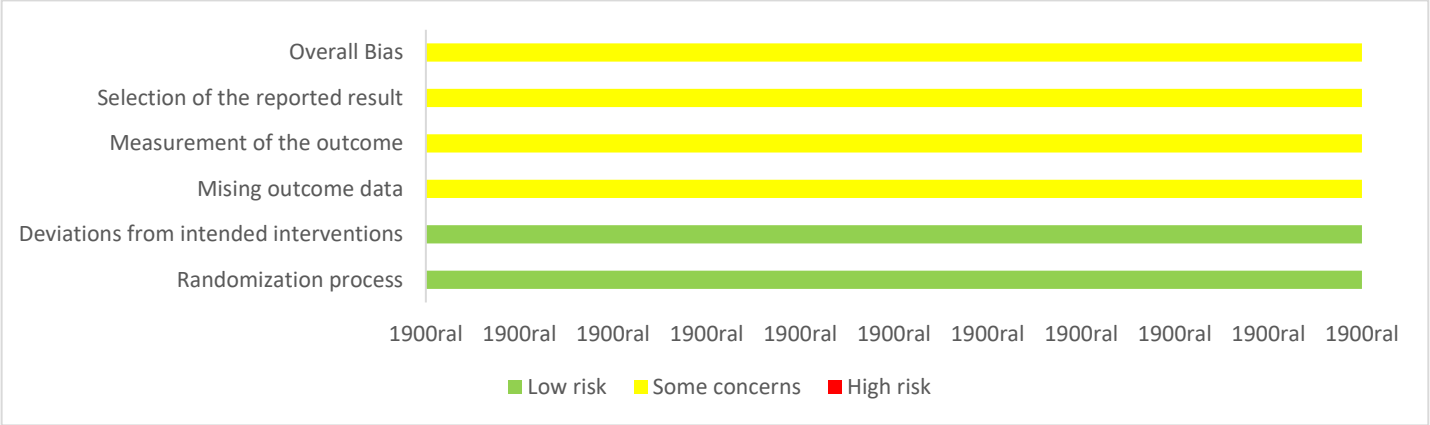


Figura 7: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação.



5.4 DOR CRÔNICA DE ORIGEM NÃO ONCOLÓGICA

De acordo com a ferramenta "*RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*", os estudos sobre dor de origem não oncológica foram classificados como alto risco de viés. Os domínios um e três, relativos ao processo de randomização e a desfechos incompletos foram os penalizados e responsáveis por tal julgamento. O estudo de de Craen e colaboradores (2001) não informa se houve sigilo da alocação tampouco sobre o processo de randomização – domínio um. Também não foi apresentado um plano de análise pré-especificado, isto é, não fora disponibilizado um protocolo, o que gerou algumas preocupações (risco incerto) quanto à seleção dos resultados reportados - domínio cinco (

Figura 8 e Figura 9).

Figura 8: Avaliação do risco de viés dos estudos individuais selecionados para dor não-oncológica, sem origem ou mecanismo especificados.

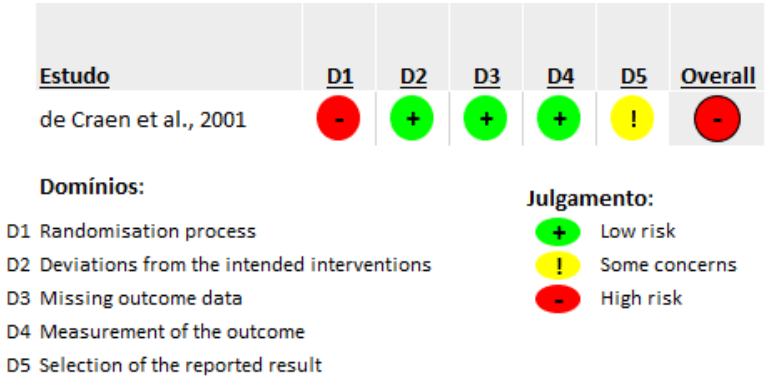
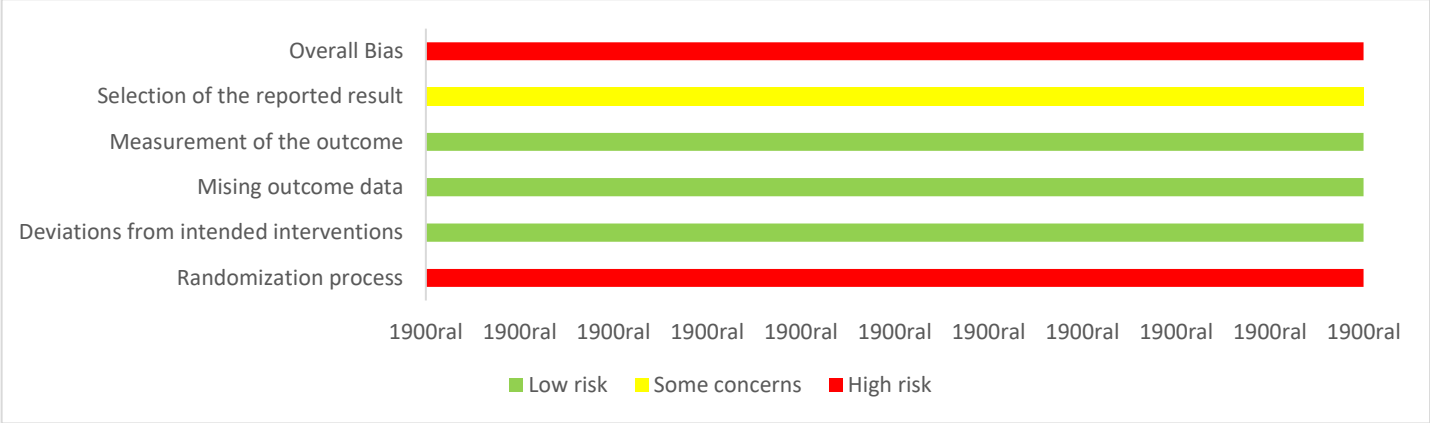


Figura 9: Resumo da avaliação de risco de viés por domínio de avaliação.



6 SÍNTESE DOS RESULTADOS

6.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

Foram incluídos 18 ECR. As principais condições estudadas foram dor lombar (n= 5), osteoartrite (n= 11) e artrite reumatoide (n= 1). As comparações investigadas foram: tramadol versus placebo (n= 7); tramadol / acetaminofeno versus placebo (n= 9); codeína versus placebo (n= 1); morfina em baixas doses versus placebo (n= 1).

Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de eficácia e segurança, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos.

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, função física e rigidez. Como dor foi reportada por diferentes escalas entre os estudos, foi feita uma rede que contemplou as diferentes escalas e mensurações, por DMP, e uma outra para dor reportada apenas por EVA de 0-100mm (escala reportada de modo mais homogêneo e na maioria dos estudos). Foi feita ainda análise de sensibilidade para origem da dor, se lombar ou por osteoartrite.

Adicionalmente, os resultados de eventos adversos gerais, constipação e sonolência também foram meta-analisados. As NMA foram feitas por meio do programa Metainsight®[6], que utiliza o pacote *netmeta* do *Software* estatístico R. Os resultados, por desfecho, podem ser vistos a seguir.

Destaca-se que nenhuma das redes geradas teve *loop* fechado. Portanto, a avaliação da inconsistência não foi aplicável.

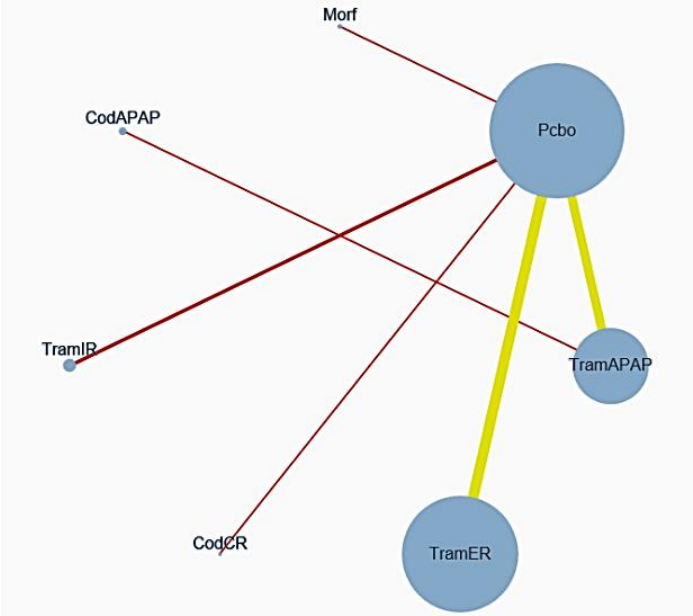
6.1.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados foram reportados de acordo com os desfechos avaliados, que foram: Intensidade da dor (Escala Visual Analógica [EVA], Escala Numérica de Dor [END], Escala de Alívio de Dor [EAD] e redução categórica); incapacidade (WOMAC função, Roland Morris); rigidez (WOMAC rigidez); qualidade de vida (SF-36, SF-12); e qualidade do sono (*Index* do sono 9).

6.1.1.1 INTENSIDADE DA DOR (MENSURADA POR QUALQUER ESCALA)

Para este desfecho, foram incluídos 16 estudos, totalizando 5.087 pacientes e sete intervenções, a saber: tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP; morfina e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as de tramadol ER com placebo (n=6) e tramadol/APAP com placebo (n=5). A rede para todos os estudos está ilustrada na Figura 10. Cada nó da rede representa uma intervenção e seu tamanho indica o n populacional em questão. A coloração dos ramos indica o risco de viés (vermelho indica alto risco), com base na avaliação dos estudos individuais. A espessura de cada ramo está relacionada ao número de estudos incluídos para cada par de comparação.

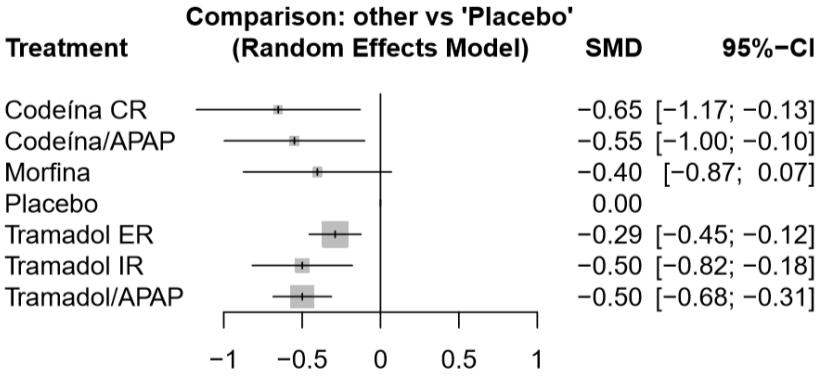
Figura 10. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala



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

Na meta-análise indireta, para o desfecho de dor mensurada por qualquer escala, observa-se que houve superioridade de todos os tratamentos ativos (exceto morfina) em relação ao placebo, conforme Figura 11**.** Quando as tecnologias foram comparadas entre si, não se observou diferença significativa entre eles em relação à dor (Quadro 17).

Figura 11. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado por qualquer escala



Desvio padrão entre os estudos: 0.17, Número de estudos: 16, Número de tratamentos: 7
Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo
Legenda: CR: liberação controlada; APAP: acetaminofeno; IR: liberação imediata; ER: liberação prolongada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%.

Quadro 17. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado por qualquer escala

Meta-análise em rede

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

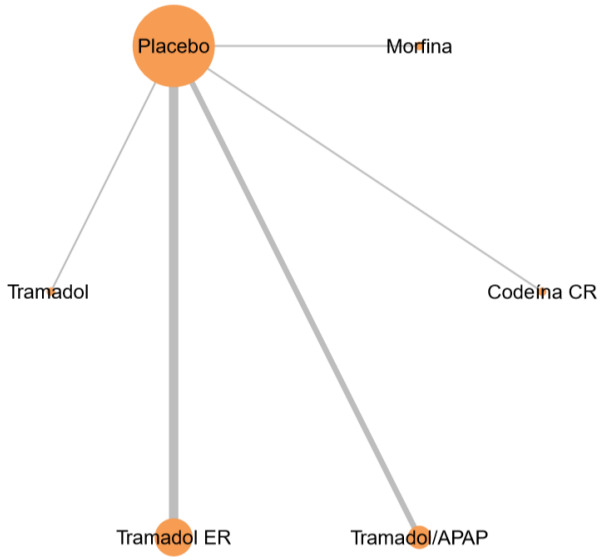
Meta-análise *pairwise*

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

Foram realizadas análises de subgrupo segundo a condição de saúde e geradas novas redes, para dor por OA (Figura 12) e para dor lombar (

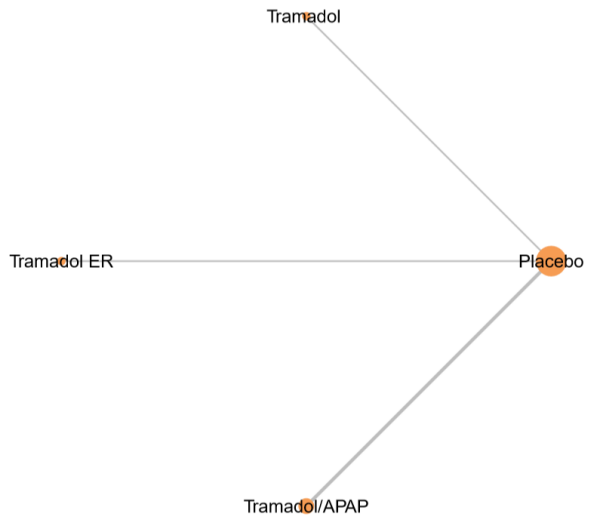
Figura 13).

Figura 12. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por OA, mensurada por qualquer escala



Legenda: CR: liberação controlada; APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada.

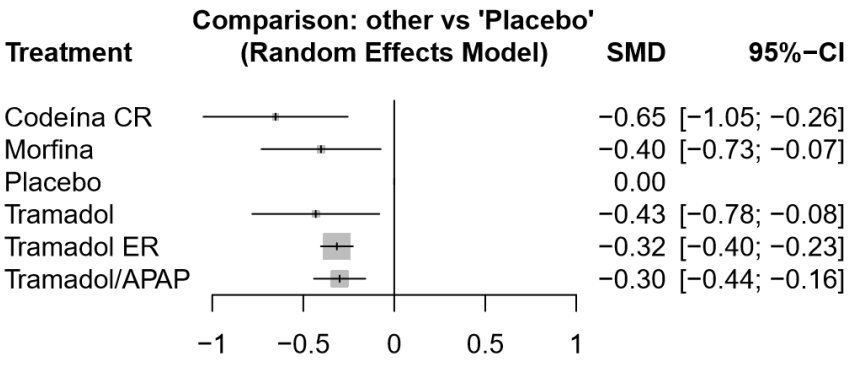
Figura 13. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurada por qualquer escala, em pacientes com dor lombar



Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

A primeira rede (dor por OA) mostrou superioridade de todos tratamentos ativos em relação ao placebo (Figura 14)**,** já a segunda (para dor lombar) mostrou superioridade apenas do tramadol/APAP (Figura 15). Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa entre elas, seja para dor por OA (Quadro 18) ou para dor lombar (Quadro 19).

Figura 14. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala

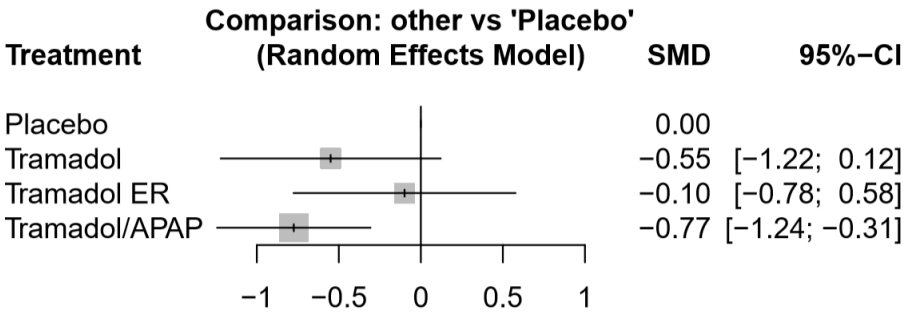


Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 11, Número de tratamentos: 6

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

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

Figura 15. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala



Desvio padrão entre os estudos: 0.32, Número de estudos: 4, Número de tratamentos: 4

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Quadro 18. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor por OA mensurado por qualquer escala

Meta-análise em rede

Codeína	.	.	.		-0.65 [-1.05; -0.26]
-0.22 [-0.75; 0.31]	**Tramadol IR**	.	.		-0.43 [-0.78; -0.08]
-0.25 [-0.76; 0.26]	-0.03 [-0.51; 0.45]	**Morfina**	.		-0.40 [-0.73; -0.07]
-0.34 [-0.74; 0.07]	-0.12 [-0.48; 0.24]	-0.09 [-0.43; 0.25]	**Tramadol ER**		-0.32 [-0.40; -0.23]
-0.35 [-0.77; 0.07]	-0.13 [-0.51; 0.25]	-0.10 [-0.46; 0.25]	-0.02 [-0.18; 0.15]	**Tramadol/APAP**	-0.30 [-0.44; -0.16]
-0.65 [-1.05; -0.26]	-0.43 [-0.78; -0.08]	-0.40 [-0.73; -0.07]	-0.32 [-0.40; -0.23]	-0.30 [-0.44; -0.16]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

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

Quadro 19. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor lombar mensurado por qualquer escala

Meta-análise em rede

Tramadol/APAP	.	.	-0.77 [-1.24; -0.31]
-0.22 [-1.04; 0.59]	**Tramadol IR**	.	-0.55 [-1.22; 0.12]
-0.67 [-1.50; 0.15]	-0.45 [-1.40; 0.50]	**Tramadol ER**	-0.10 [-0.78; 0.58]
-0.77 [-1.24; -0.31]	-0.55 [-1.22; 0.12]	-0.10 [-0.78; 0.58]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

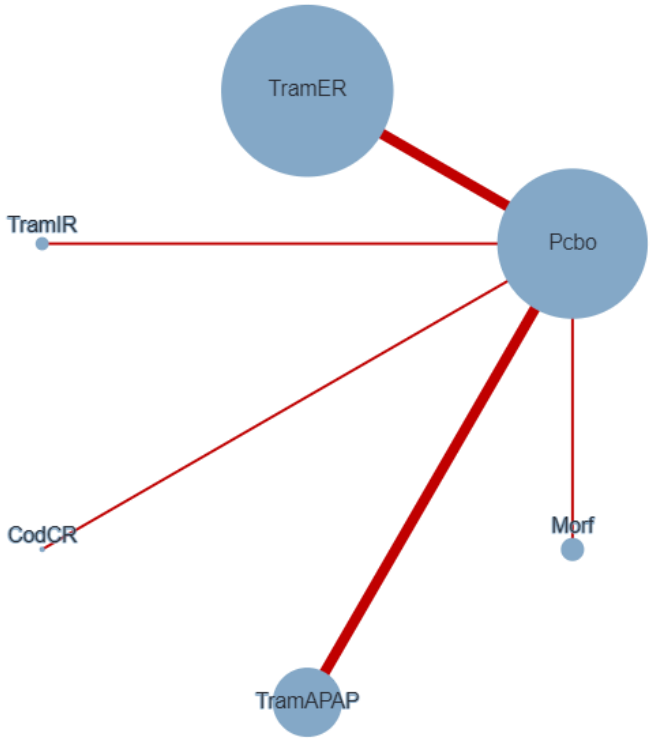
Legenda: IR: liberação imediata; APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

Na análise estratificada, também não houve estimativas de efeito geradas por meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

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

Para este desfecho, foram incluídos 11 estudos, totalizando 4.148 pacientes e seis intervenções diferentes: tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; morfina e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as de tramadol ER com placebo e tramadol/APAP com placebo, ambas com quatro estudos cada. A rede para todos os estudos está ilustrada na Figura 16. Cada nó da rede representa uma intervenção e seu tamanho indica o n populacional em questão. A coloração dos ramos indica o risco de viés (vermelho indica alto risco), com base na avaliação dos estudos individuais. E a espessura de cada ramo está relacionada ao número de estudos para cada par de comparação.

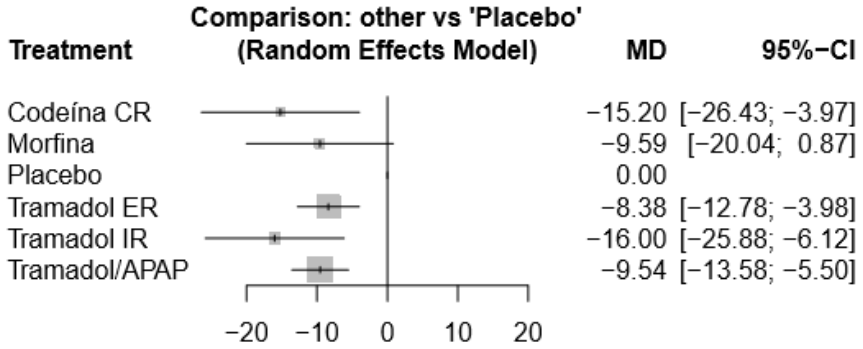
Figura 16. Rede de comparações para o desfecho de dor mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA)



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

Para o desfecho de intensidade da dor mensurada pela EVA, observa-se que houve superioridade dos tratamentos ativos (tramadol nas três apresentações ou codeína) em relação ao placebo, porém não houve diferença entre os grupos morfina em baixa dose e placebo, tanto nas análises diretas quanto indiretas**.** A Figura 17 ilustra os resultados das meta-análises para dor entre os diferentes opioides considerados em relação ao placebo. Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa em relação à dor (Quadro 20).

Figura 17. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho dor mensurado pela escala Escala Visual Analógica (EVA)



Desvio padrão entre os estudos: 3.48, Número de estudos:11, Número de tratamentos: 6

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

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

Quadro 20. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor mensurado pela Escala Visual Analógica (EVA)

Meta-análise em rede

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

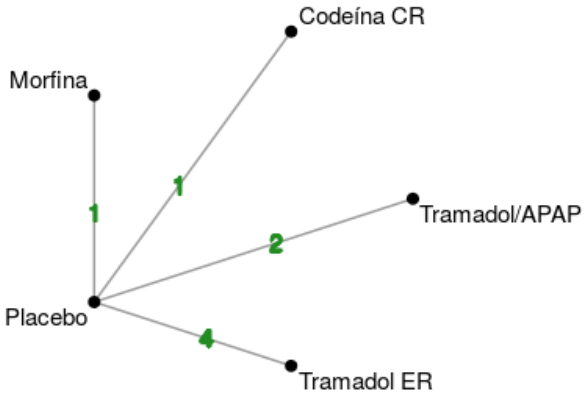
Meta-análise *pairwise*

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

Foi feita análise de subgrupo, por condição de saúde e gerada uma nova rede para dor por OA (

Figura 18). Os números nas linhas representam a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. Não foi construída uma rede para dor lombar, pois apenas três estudos mensuravam o desfecho intensidade da dor via Escala Visual Analógica. Nesta, seria possível estabelecer somente comparação entre tramadol IR e tramadol/APAP, o que não era inicialmente de interesse.

Figura 18. Rede de comparações para o desfecho de intensidade da dor por OA, mensurado pela Escala Visual Analógica



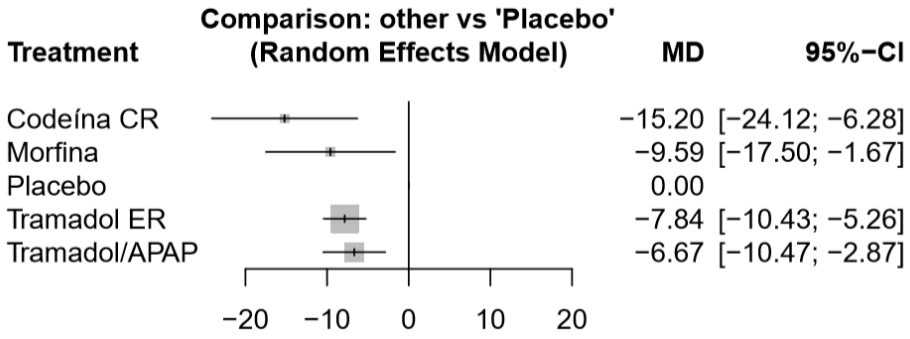
Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; CR: liberação controlada

Para esta rede, houve superioridade de todos os tratamentos ativos (inclusive da morfina) em relação ao placebo, tanto para análises diretas quanto indiretas**.** A

Figura 19 ilustra os resultados das meta-análises para dor por OA entre os diferentes opioides considerados em relação ao placebo. Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, também não foi observada diferença significativa entre elas (

Quadro 21).

Figura 19. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de intensidade da dor mensurado pela Escala Visual Analógica - EVA



Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 8, Número de tratamentos: 5
Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo
Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; CR: liberação controlada; MD: diferença de médias; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Quadro 21. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de intensidade da dor mensurado pela Escala Visual Analógica

Codeína CR	.	.		-15.20 [-24.12; -6.28]
-5.61 [-17.54; 6.31]	**Morfina**	.		-9.59 [-17.50; -1.67]
-7.36 [-16.64; 1.93]	-1.74 [-10.07; 6.59]	**Tramadol ER**		-7.84 [-10.43; -5.26]
-8.53 [-18.22; 1.17]	-2.91 [-11.69; 5.87]	-1.17 [-5.77; 3.42]	**Tramadol/APAP**	-6.67 [-10.47; -2.87]
-15.20 [-24.12; -6.28]	-9.59 [-17.50; -1.67]	-7.84 [-10.43; -5.26]	-6.67 [-10.47; -2.87]	**Placebo**

Meta-análise em rede

Meta-análise *pairwise*

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

Na análise estratificada, igualmente na principal, não houve estimativas de efeito geradas por meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

6.1.1.3 Escala de alívio de dor (EAD)

TRAMADOL

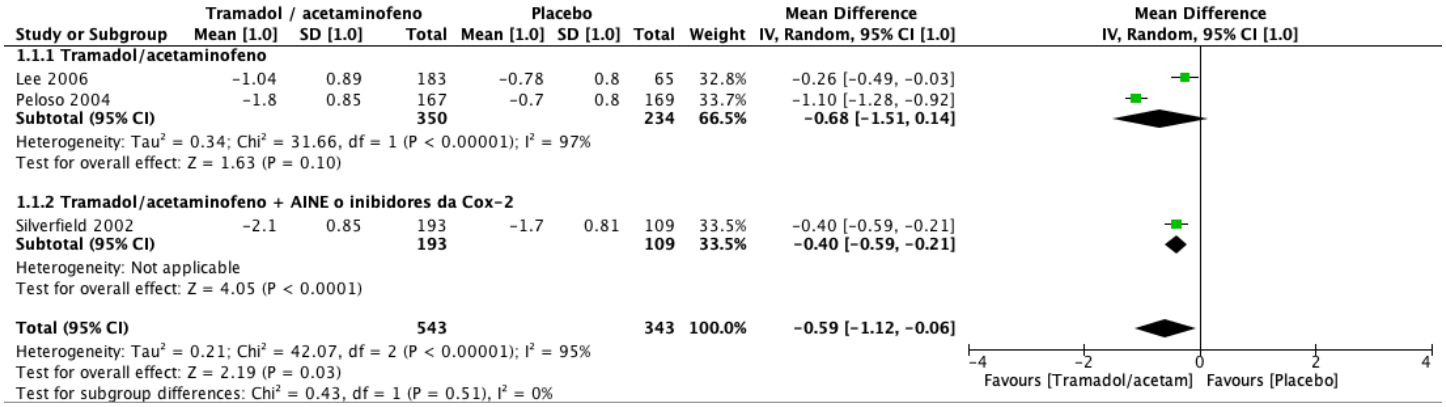
Fleischman e colaboradores (2001) mostraram que o tramadol foi significativamente mais eficaz do que o placebo para alívio da dor (Tramadol: 0,43 [DP = 1,72], Placebo: -0,57 [DP = 1,92]; p = 0,004). A escala de alívio da dor varia de -1 a 4, sendo que quanto maior a pontuação maior o alívio da dor.

TRAMADOL / ACETAMINOFENO

No geral, tramadol/acetaminofeno foi superior ao placebo no alívio da dor (DM: -0,59 [IC 95% -1,12 a -0,06]; p=0,03, I^2= 95%). Porém, a análise de subgrupo apresentada mostra que a comparação de tramadol/acetaminofeno versus placebo, sem co-intervenção de AINE ou inibidores de COX-2, não houve diferença entre os grupos (DM: -0,68 [IC 95% -1,51 a 0,14]; p=0,03, I^2= 95%), conforme apresentado na

Figura 20. A alta heterogeneidade apresentada nas análises pode ser justificada devido à co-intervenção recebida no estudo de Silverfield e colaboradores[23], englobando o uso de terapia com AINEs ou inibidores seletivos da COX-2. Outra possível explicação de heterogeneidade pode ser o tempo de avaliação ter sido mais curto nos estudos de Lee e colaboradores[33] (uma semana) e Silverfield e colaboradores[23] (10 dias), comparado ao estudo de Peloso e colaboradores (três meses)[21].

Figura 20. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: Escala de Alívio da Dor.



TRAMADOL / ACETAMINOFENO VERSUS CODEÍNA /ACETAMINOFENO

Mullican e colaboradores (2001) mostraram que não houve diferença entre os grupos após 22 dias (DM: -0,4 [IC 95% -1,15 a 0,35]; p<0,05). O alívio da dor foi mensurado em uma escala Likert de cinco pontos, e as médias finais podiam variar de 0: nenhum alívio a 24 alívio completo da dor. As médias finais para cada grupo, ou seja, após 22 dias foram: 11,9 (DP: 5,83) para tramadol/acetaminofeno e de 11,6 (DP 6,24) para o grupo codeína/acetaminofeno.

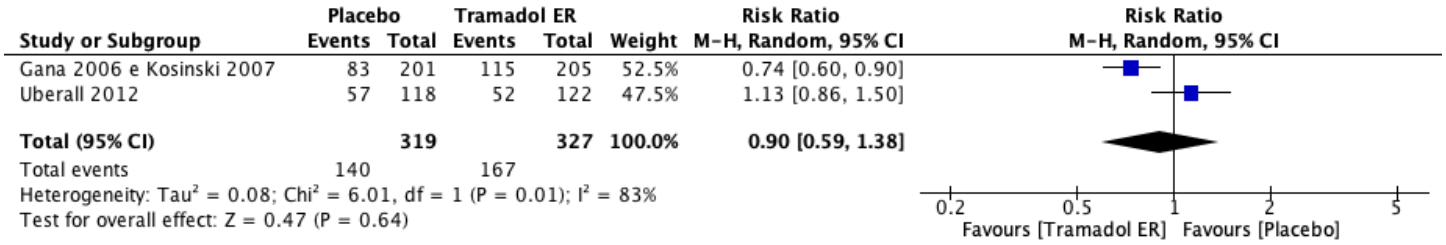
6.1.1.4 Redução categórica da dor (>30%)

TRAMADOL

Não houve diferença entre os grupos na melhora da intensidade da dor acima de 30% (RR: 0,90 [IC 95%: 0,59 a 1,38]; p=0,64; I^2: 83%) quando comparado ao placebo (

Figura 21). A alta heterogeneidade pode ser explicada devido a análise englobar condições diferentes de dor musculoesquelética, sendo dor lombar e osteoartrite, além do período do tratamento ser de quatro semanas em um estudo e de 12 semanas no outro.

Figura 21. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: Melhora da dor > 30%.



TRAMADOL / ACETAMINOFENO: os dados dessa comparação não foram apresentados por meta-análise, uma vez que, a dose da intervenção e o tempo de avaliação eram heterogêneos entre os estudos.

Hyup e colaboradores (2013)[17] mostrou que 57,7% dos pacientes melhoraram >30% na intensidade da dor, após 21 dias no grupo tramadol ER 75mg/ acetaminofeno 650mg comparado a 41,1% do grupo placebo.

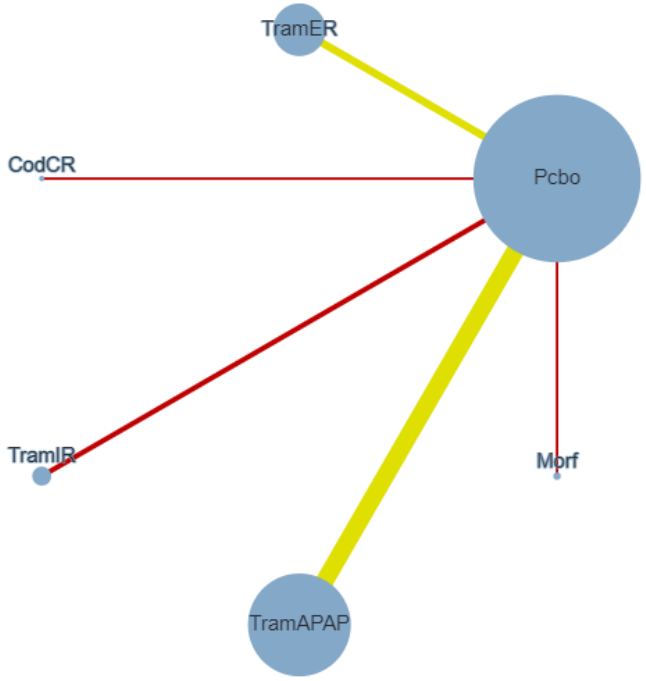
Emkey e colaboradores (2004)[13] mostrou que 59,5% dos pacientes melhoraram >30% na intensidade da dor, após 13 semanas no grupo tramadol 37,5mg/ acetaminofeno 325mg comparado a 47,7% do grupo placebo.

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

Para este desfecho, foram incluídos 14 estudos, 3.555 pacientes e seis intervenções diferentes: tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; morfina e placebo. Assim como nas meta-análises anteriores, as comparações com maior número de estudos também foram as de tramadol/APAP com placebo (n=6) e tramadol ER com placebo (n=4). A rede para todos os estudos está ilustrada na

Figura 22.

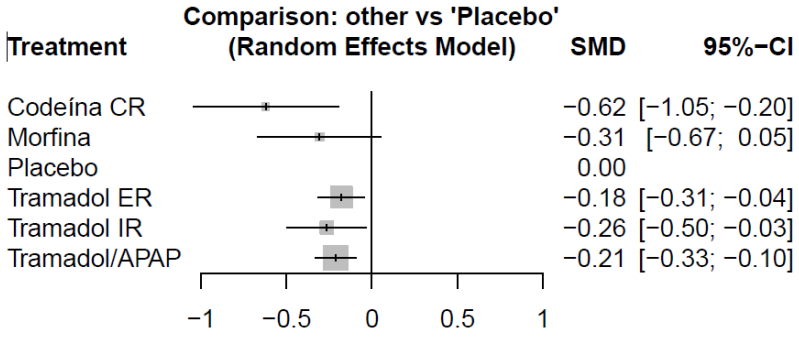
Figura 22. Rede de comparações para o desfecho de incapacidade física



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

No desfecho, também houve superioridade da maioria dos opioides considerados em relação ao placebo, exceto morfina (vide Figura 23). Quando os tratamentos ativos foram comparados entre si para incapacidade física, não foi observada diferença significativa entre eles (Quadro 22).

Figura 23. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala



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

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

Quadro 22. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física

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

Meta-análise em rede

Meta-análise *pairwise*

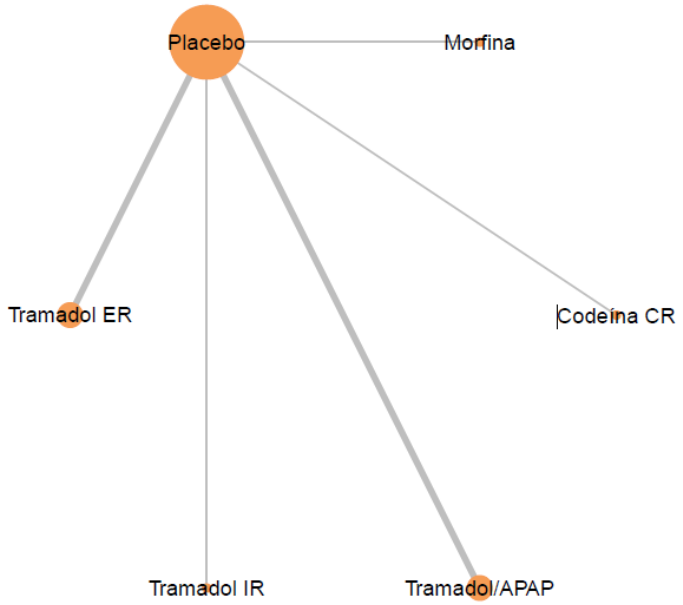
Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Para este desfecho, também foram feitas análises de subgrupo segundo a condição de saúde e geradas uma rede para dor por OA (

Figura 24) e outra para dor lombar (

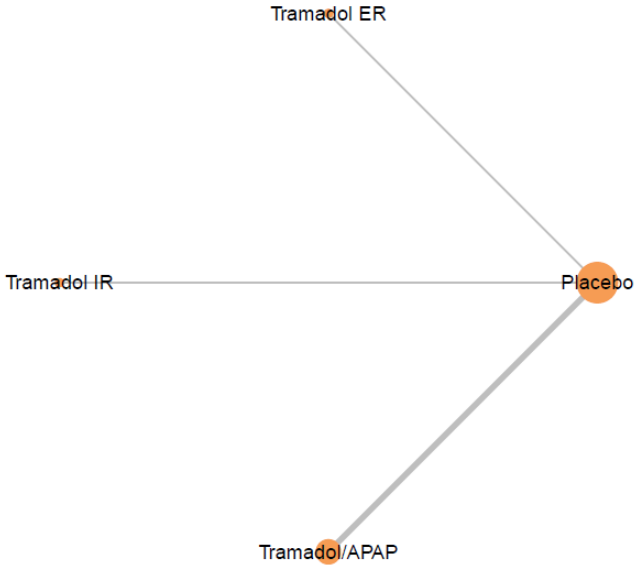
Figura 25).

Figura 24. Rede de comparações para o desfecho de Incapacidade Física em pacientes com dor por OA



Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

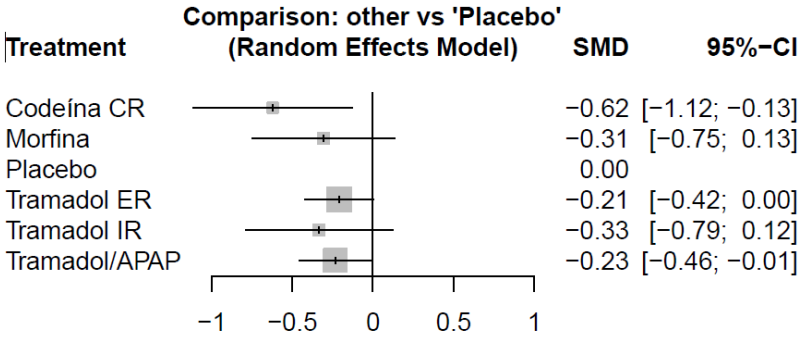
Figura 25. Rede de comparações para o desfecho de Incapacidade Física em pacientes com dor lombar



Legendas: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

A primeira rede (dor por OA) mostrou superioridade apenas da codeína CR e do tramadol/APAP em relação ao placebo (Figura 26). Já a segunda rede (para dor lombar) apenas o tramadol/APAP foi superior ao placebo (Figura 27). Quando os opioides foram comparados entre si, não foi observada diferença significativa entre eles, seja para dor por OA (Quadro 23) ou dor lombar (Quadro 24).

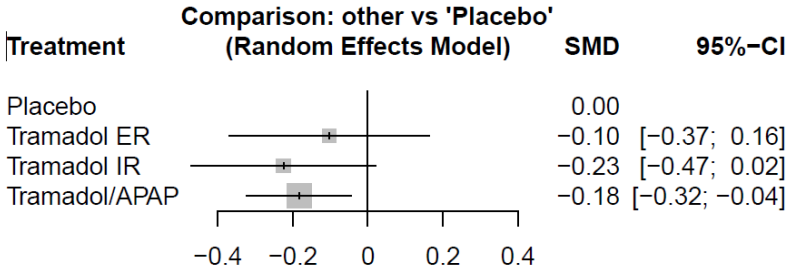
Figura 26. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala em pacientes com dor por OA



Desvio padrão entre os estudos: 0.15, Número de estudos: 9, Número de tratamentos: 6. Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

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

Figura 27. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho incapacidade física mensurado por qualquer escala em pacientes com dor lombar



Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 5, Número de tratamentos: 4.
Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

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

Quadro 23. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor por OA

Meta-análise em rede

Codeína	.	.	.		-0.62 [-1.12; -0.13]
-0.29 [-0.96; 0.39]	**Tramadol IR**	.	.		-0.33 [-0.79; 0.12]
-0.31 [-0.98; 0.35]	-0.03 [-0.66; 0.61]	**Morfina**	.		-0.31 [-0.75; 0.13]
-0.39 [-0.93; 0.16]	-0.10 [-0.61; 0.41]	-0.07 [-0.57; 0.42]	**Tramadol/APAP**		-0.23 [-0.46; -0.01]
-0.41 [-0.95; 0.13]	-0.12 [-0.63; 0.38]	-0.10 [-0.59; 0.39]	-0.03 [-0.33; 0.28]	**Tramadol ER**	-0.21 [-0.42; 0.00]
-0.62 [-1.12; -0.13]	-0.33 [-0.79; 0.12]	-0.31 [-0.75; 0.13]	-0.23 [-0.46; -0.01]	-0.21 [-0.42; 0.00]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

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

Quadro 24. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor lombar

Meta-análise em rede

Tramadol IR	.	.	-0.23 [-0.47; 0.02]
-0.04 [-0.33; 0.24]	**Tramadol/APAP**	.	-0.18 [-0.32; -0.04]
-0.12 [-0.49; 0.24]	-0.08 [-0.38; 0.22]	**Tramadol ER**	-0.10 [-0.37; 0.16]
-0.23 [-0.47; 0.02]	-0.18 [-0.32; -0.04]	-0.10 [-0.37; 0.16]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

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

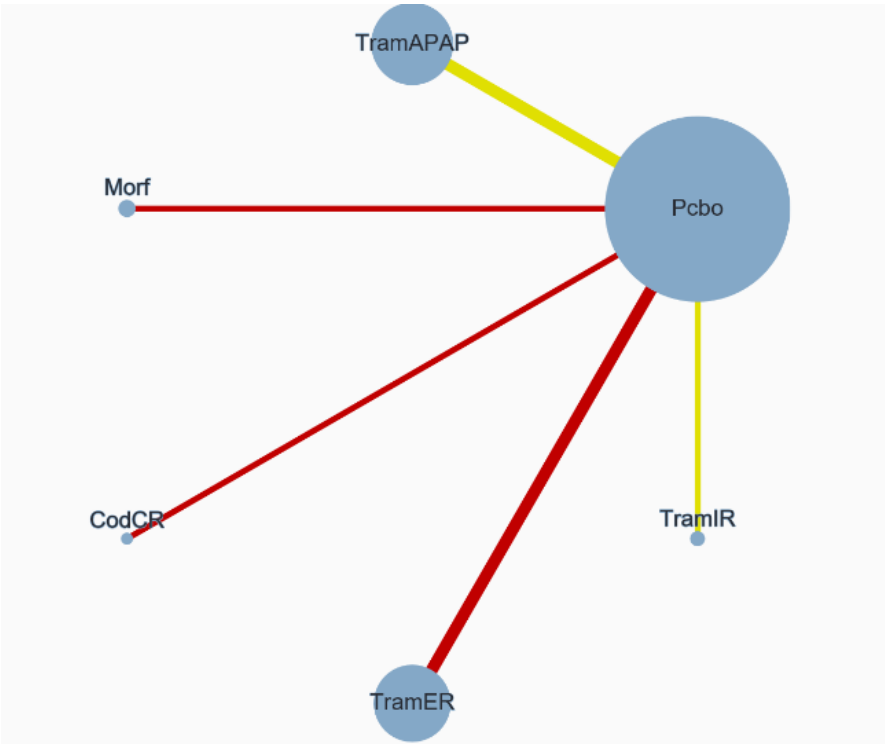
Igualmente, na análise estratificada, não houve estimativas de efeito das meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

6.1.1.6 WOMAC RIGIDEZ

Para este desfecho – rigidez articular, foram incluídos sete estudos, totalizando 2.517 pacientes e cinco intervenções, a saber: tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada - CR; morfina e placebo. Todos os sete estudos contemplavam pacientes com dor por osteoartrite. As comparações com maior número de estudos foram as de tramadol/APAP com placebo (n=3) e tramadol ER com placebo (n=2). A rede para todos os estudos está ilustrada na

Figura 28. Cada nó da rede representa uma intervenção e seu tamanho indica o n populacional em questão. A espessura das linhas representa a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. A coloração dos ramos indica o risco de viés (vermelho indica alto risco), com base na avaliação dos estudos individuais.

Figura 28. Rede de comparações para o desfecho de rigidez articular

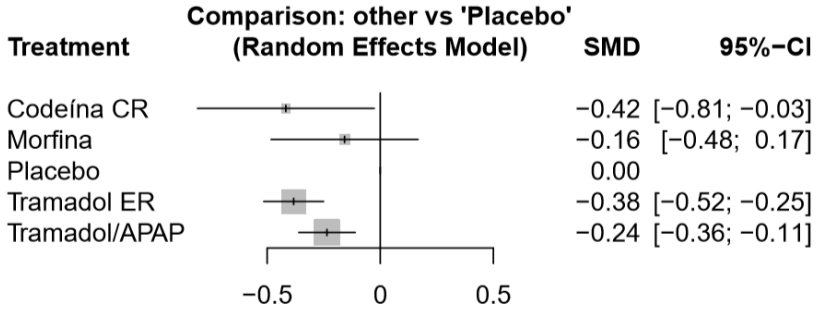


Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; Pcbo: placebo; Morf: morfina; TramAPAP: tramadol/acetaminofeno; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

Para o desfecho rigidez articular, observa-se que houve superioridade dos opioides fracos em relação ao placebo, o que não ocorreu para a morfina, conforme a

Figura 29**.** Quando os tratamentos ativos foram comparados entre si, não se observou diferença significativa entre eles em relação à rigidez articular (Quadro 25).

Figura 29. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho rigidez articular mensurado por qualquer escala



Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 7, Número de tratamentos: 5

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

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

Quadro 25. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de rigidez articular

Meta-análise em rede

Tramadol ER	.	.		-0.38 [-0.52; -0.25]
0.03 [-0.38; 0.45]	**Codeína CR**	.		-0.42 [-0.81; -0.03]
-0.15 [-0.33; 0.03]	-0.18 [-0.59; 0.23]	**Tramadol/APAP**		-0.24 [-0.36; -0.11]
-0.22 [-0.58; 0.13]	-0.26 [-0.77; 0.25]	-0.08 [-0.43; 0.27]	**Morfina**	-0.16 [-0.48; -0.17]
-0.38 [-0.52; -0.25]	-0.42 [-0.81; -0.03]	-0.24 [-0.36; -0.11]	-0.16 [-0.48; -0.17]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

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

Como não houve *loop* fechado nesta rede (assim como nas demais), não foi possível avaliar a inconsistência entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas.

Dado que nesta rede só foram incluídos pacientes com dor por osteoartrite, não foi feita análise estratificada por condição de saúde.

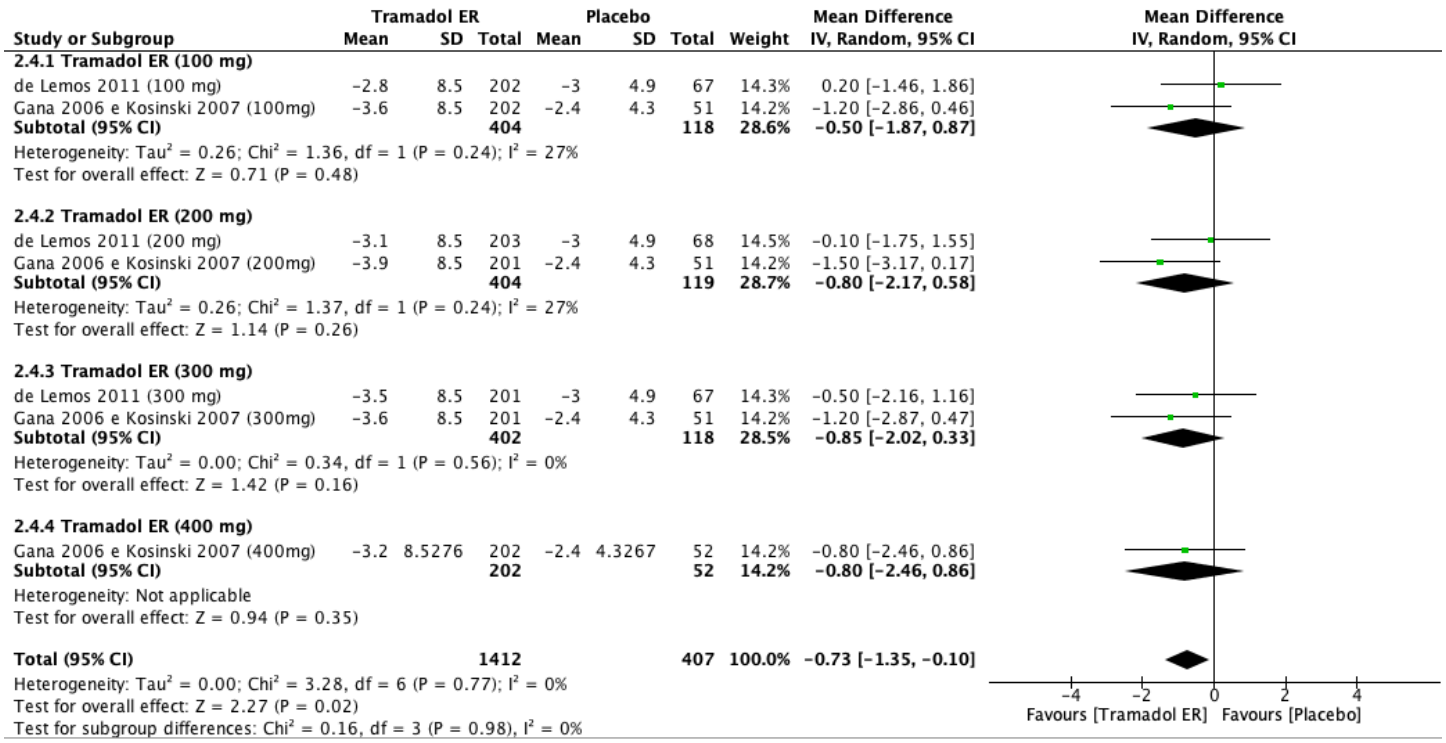
6.1.1.7 SF-36

TRAMADOL

No geral, tramadol ER foi superior ao placebo para o componente físico de qualidade de vida (DM: -0,73 [IC 95% -1,35 a -0,10]; p = 0,02, I^2= 0%), apesar do tamanho do efeito ser pequeno. No entanto, as análises de subgrupo mostram que tramadol quando estratificado por doses não apresentou diferença estatisticamente significante, comparado ao placebo (p>0,05). Os subgrupos avaliados por dois estudos foram tramadol ER 100 mg (DM: -0,50 [IC 95%:-1,87 a 0,87-]; p= 0,48, I^2= 27%); tramadol ER 200 mg (DM: -0,80[IC 95%: -2,17 a 0,58]; p=0,26, I^2= 27%); e tramadol ER 300mg (DM: -0,85 [IC 95% -2,02 a 0,33]; p= 0,16, I^2= 0%). Apenas o estudo de **Gana 2006[15] e Kosinski 2007[16]** avaliou a dose de 400 mg de tramadol ER, mostrando que também não houve diferença quando comparado ao placebo (DM: -0,80 [IC 95% -2,46 a -0,86]; p= 0,35) (

Figura 30).

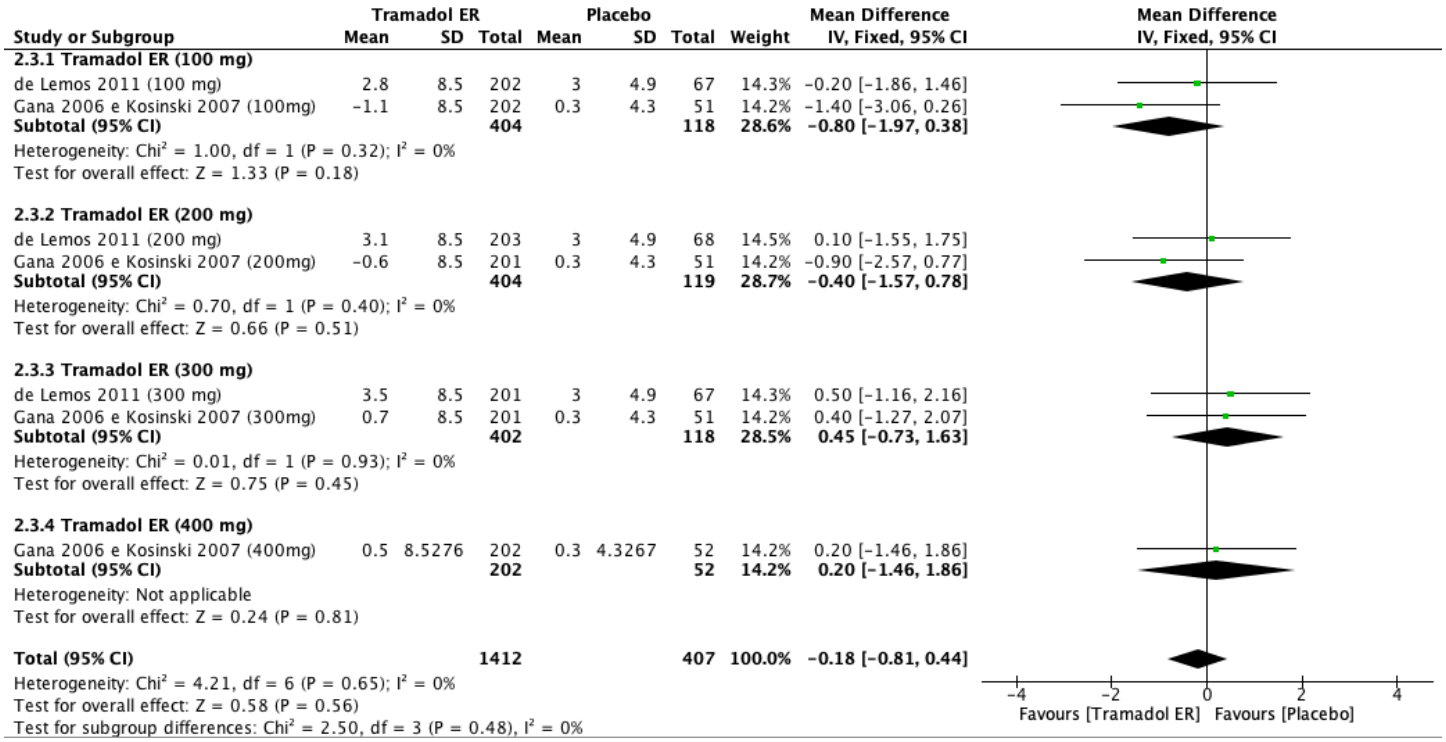
Figura 30. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente físico)



Componente Mental: No geral, não houve diferença entre os grupos para o componente mental de qualidade de vida (DM: -0,18 [IC 95%: -0,81 a 0,44]; p=0,48; I^2= 0%). Quando estratificado em subgrupos de diferentes doses de tramadol ER, também não houve diferença entre os grupos (avaliados por dois estudos), sendo tramadol ER 100 mg (DM: -0,80 [IC 95%: -1,97 a 0,38]; p= 0,18; I^2= 0%); tramadol ER 200 mg (DM: -0,40 [IC 95%: -1,57 a 0,78]; p= 0,51; I^2= 0%); e tramadol 300 mg (DM: 0,45 [IC 95%: -0,73 a 1,63]; p= 0,45, I^2= 0%). Apenas **Gana 2006[15] e Kosinski 2007[16]** avaliou a dose de 400 mg de tramadol ER (um estudo), mostrando que também não há diferença entre os grupos (DM: 0,20 [IC 95%: -1,46 a 1,86]; p=0,81) (

Figura 31).

Figura 31. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente mental)

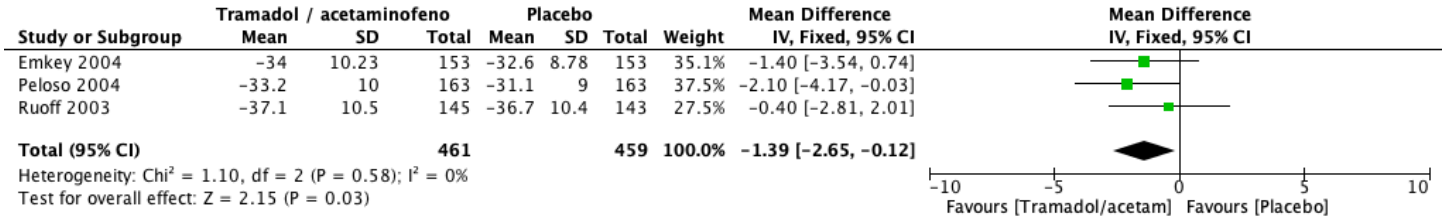


TRAMADOL/ACETAMINOFENO

Componente Físico: Tramadol/acetaminofeno foi superior ao placebo na qualidade de vida, avaliada por SF-36 (componente físico) (DM: -1,39 [IC 95%: - 0,12 a - 2,65]; p=0,03, I^2= 0%) (

Figura 32).

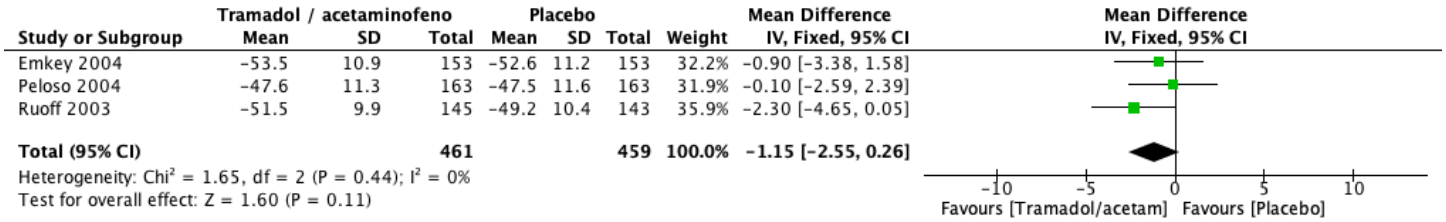
Figura 32. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente físico)



Componente Mental: Não houve diferença entre os grupos para qualidade de vida, avaliada por SF-36 (componente mental) (DM: -1,15 [IC 95% -2,55 a 0,26]; p=0,11, I^2= 0%) (

Figura 33).

Figura 33. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade de vida (componente mental).



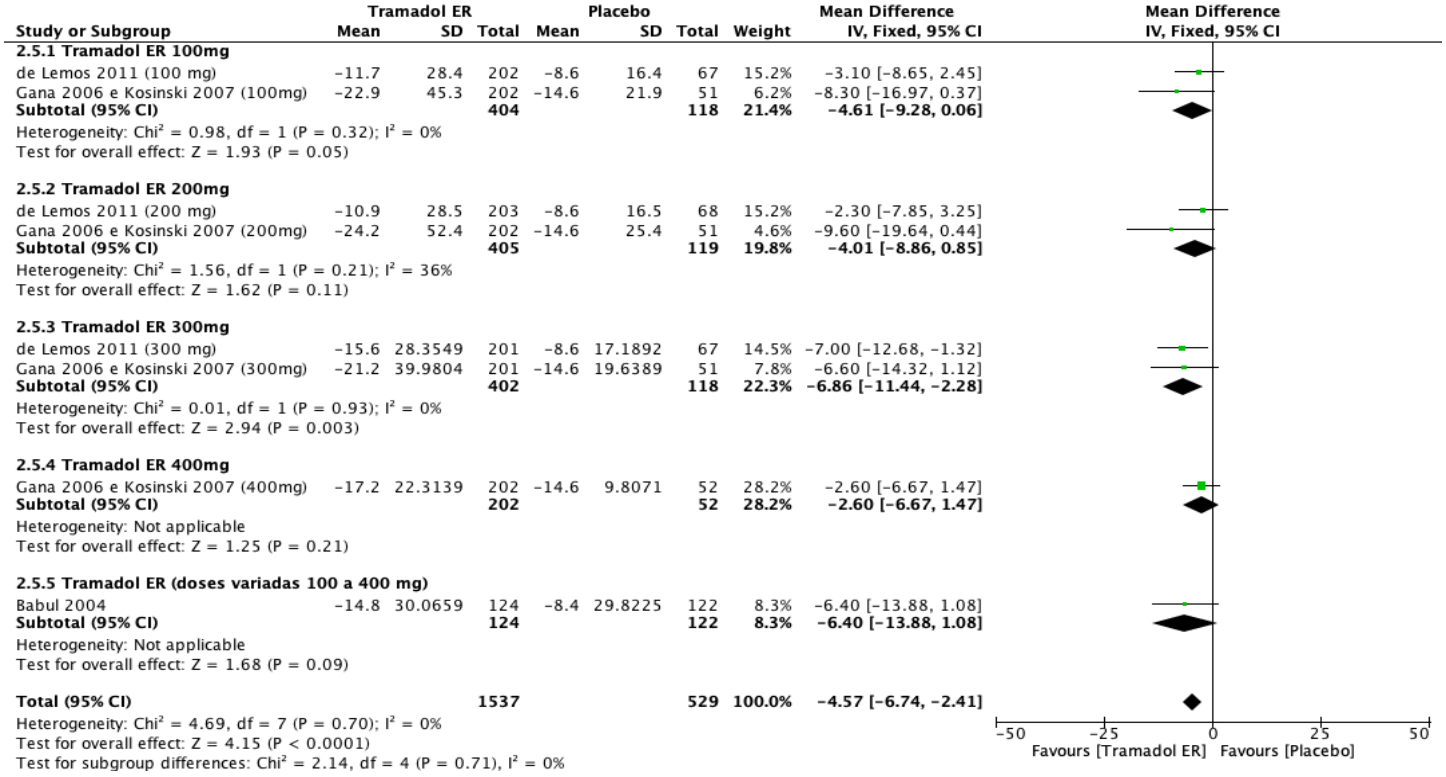
6.1.1.8 QUALIDADE DO SONO

TRAMADOL

No geral, tramadol ER foi superior ao placebo para qualidade do sono (DM: -4,57 [IC 95% -6,74 a -2,41]; p<0,0001, I^2= 0% [dois estudos]), apesar do tamanho do efeito ser considerado pequeno. As análises de subgrupo mostram que tramadol ER 300 mg foi superior ao placebo (DM: -6,86 [IC 95% -11,44 a -2,28]; p= 0,003, I^2= 0% [dois estudos]). Porém, todas as outras doses de tramadol ER, avaliadas em subgrupos, não mostraram diferença estatisticamente significante, comparado ao placebo (DM 100mg: -4,61 [IC 95% -9,28 a 0,06]; p=0,05, I^2= 0% [dois estudos]), (DM: 200mg: -4,01 [IC 95% -8,86 a 0,85]; p= 0,11 , I^2= 36% [dois estudos]), (DM 400mg: -2,60 [IC 95% -6,67 a 1,47]; p= 0,21 [um estudo]) e por fim (DM doses mistas: -6,40 [IC 95% -13,88 a 1,08]; p= 0,09 [um estudo]) (

Figura 34).

Figura 34. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: qualidade do sono.



CODEÍNA

Peloso e colaboradores (2000)[20] mostraram que na avaliação após quatro semanas, a codeína de liberação controlada (média: 9,3 DP: 21,9) foi superior ao placebo (média: 23,8; DP: 25,5). A diferença entre os grupos foi de -13,0 [IC 95% -25,55 a -0,45]; p=0,04), a favor da codeína, em uma escala que varia de 0 a 100 pontos.

6.1.1.9 AVALIAÇÃO GLOBAL POR PACIENTES

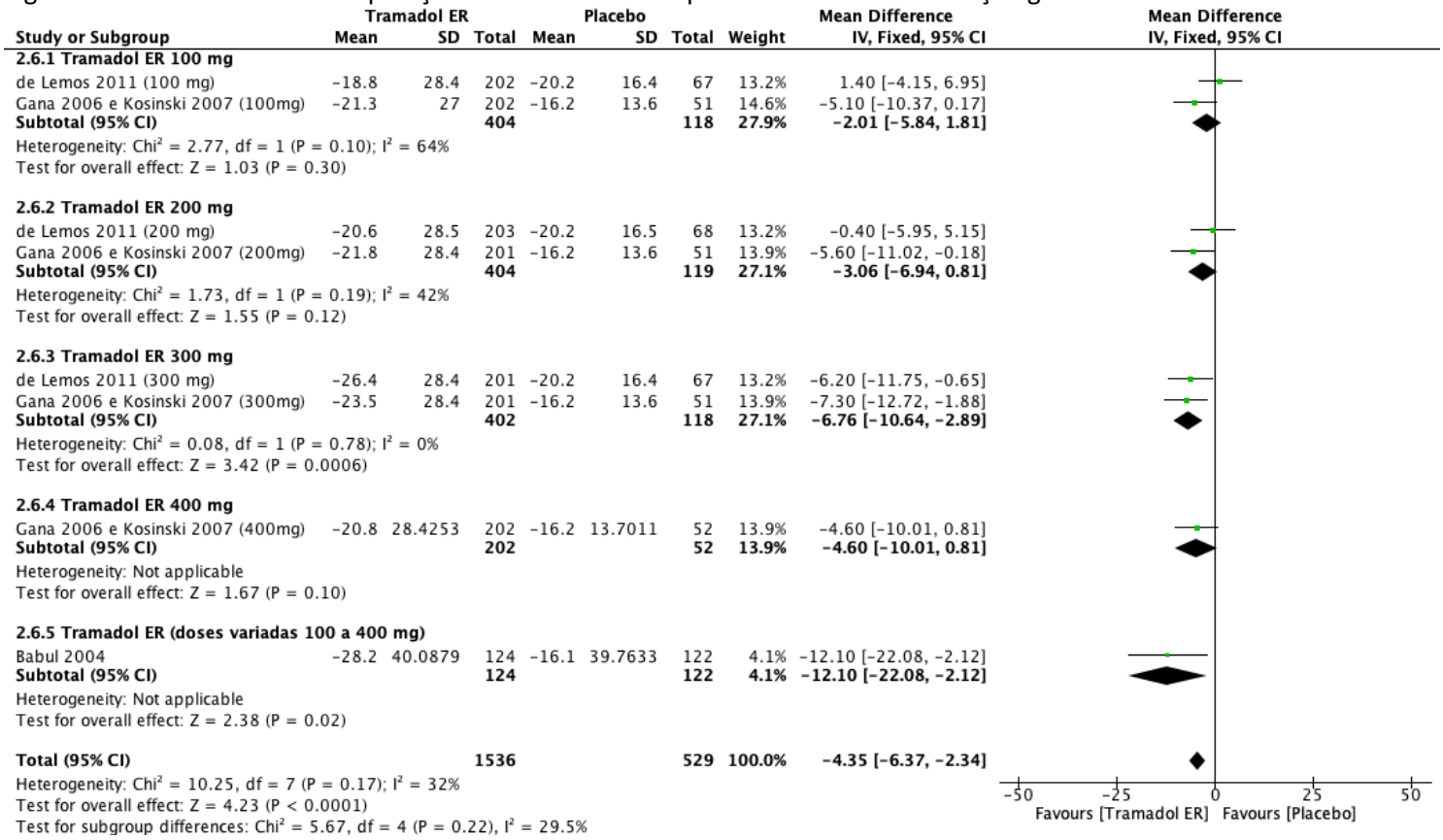
TRAMADOL

No geral, tramadol ER foi superior ao placebo para avaliação global, na avaliação do paciente (DM: -4,35 [IC 95% -6,37 a -2,34]; p<0,001, I^2= 29,5% [três estudos]), apesar do tamanho do efeito ser considerado pequeno. As análises de subgrupo apresentam que tramadol ER de 100, 200 mg e 400mg não mostraram diferença estatisticamente significante, comparado ao placebo (p> 0,05). Já os subgrupos de tramadol ER 300mg e tramadol ER em doses variadas (entre 100 a 400 mg) foram

superiores ao placebo (DM: -6,76 [IC 95% -10,64 a -2,28]; p<0,001, I^2= 0% [dois estudos]), (DM: -12,10 [IC 95% -22,08 a -2,12]; p= 0,02 [um estudo]), respectivamente (

Figura 35).

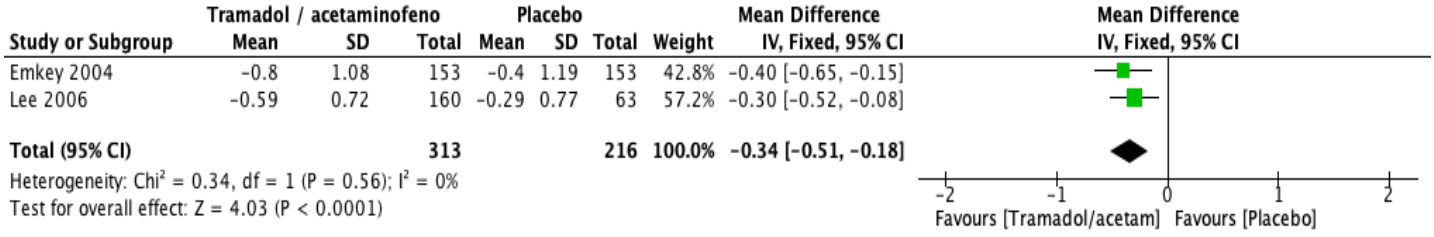
Figura 35. Meta-análise da comparação entre tramadol vs. placebo. Desfecho: avaliação global



TRAMADOL / ACETAMINOFENO

Tramadol/acetaminofeno foi superior ao placebo na escala de avaliação global, na visão dos pacientes com dor crônica musculoesquelética (DM: -0,34 [IC 95% -0,51 a -0,18]; p<0,001, I^2= 0%) (Figura 36).

Figura 36. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno vs. placebo. Desfecho: avaliação global



CODEÍNA

Peloso e colaboradores (2000)[20] mostraram que após quatro semanas codeína de liberação controlada - CR (média: 2,1; DP: 0,9) foi superior ao placebo (média: 0,9; DP: 1,0) na escala de avaliação global, na visão dos pacientes. A DM entre os grupos foi de 1,20 [IC 95% 0,83 a 1,57]; p<0,001), a favor da codeína, em uma escala que varia de zero a sete pontos, sendo que quanto maior a pontuação, melhor o resultado.

TRAMADOL / ACETAMINOFENO VERSUS CODEÍNA /ACETAMINOFENO

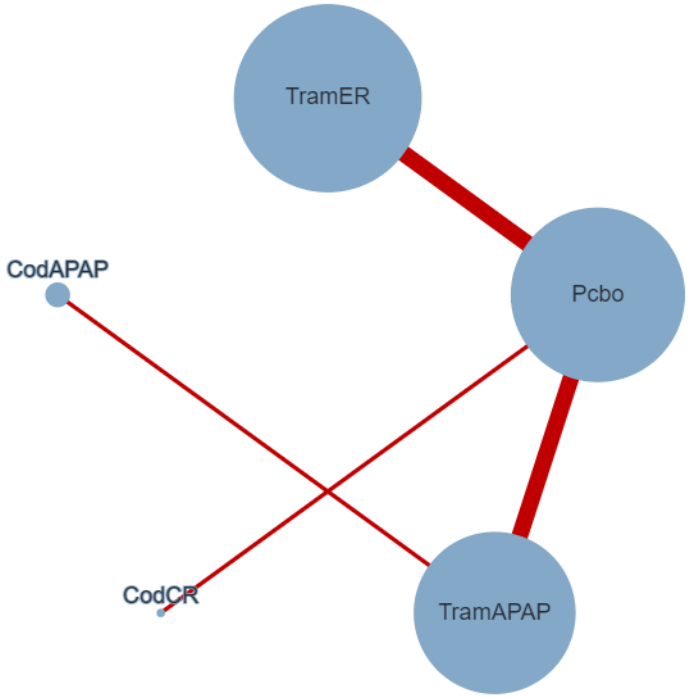
Mullican e colaboradores (2001)[19] mostraram que não houve diferença entre os grupos após 22 dias na avaliação global por pacientes (p>0,05), em uma escala que varia de um a cinco pontos. As médias finais, ou seja, após 22 dias foram de 2,9 (DP 1,12) para o grupo tramadol/acetaminofeno, comparado com 2,8 (DP 1,16) para o grupo codeína/acetaminofeno.

6.1.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

6.1.2.1 INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

Para este desfecho, também foram incluídos dez estudos, 3.431 pacientes e cinco intervenções diferentes: tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as que continham tramadol – tramadol ER vs. placebo (n=4) e tramadol/APAP vs. placebo (n=4). A rede para todos os estudos está ilustrada na Figura 37.

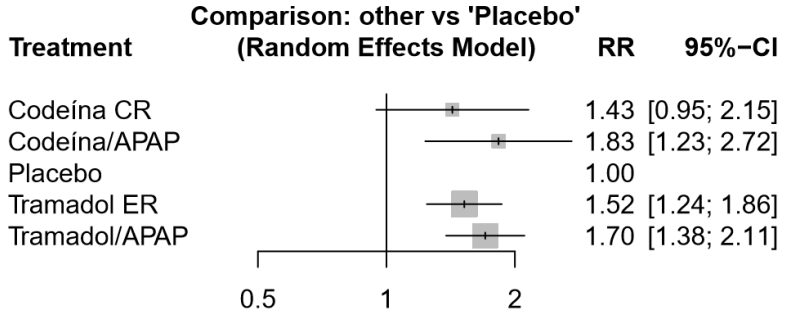
Figura 37. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais



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

A Figura 38 representa o *forest plot* da comparação de todos os medicamentos em relação ao placebo na meta-análise. Apenas a codeína CR não foi diferente do placebo no tocante aos eventos adversos. Todos os demais opioides aumentaram o risco de eventos adversos.

Figura 38. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais



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

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

Quando comparados entre si, não houve diferença entre os opioides quanto à incidência de eventos adversos (Quadro 26).

Quadro 26. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais

Meta-análise em rede

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

Meta-análise *pairwise*

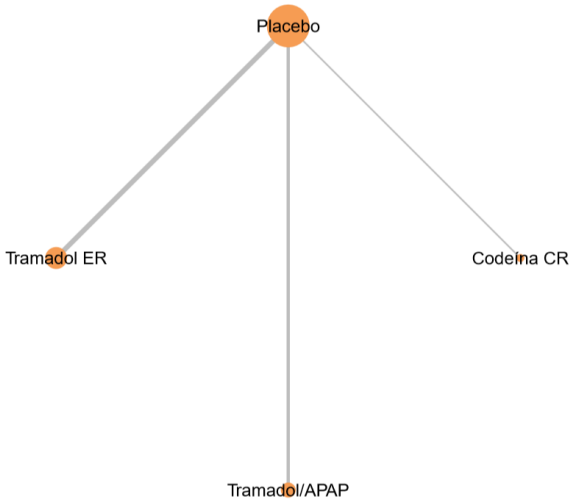
Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada

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

Foram feitas análises de subgrupo segundo a condição de saúde e geradas novas redes, para dor por OA (Figura 39) e lombar (

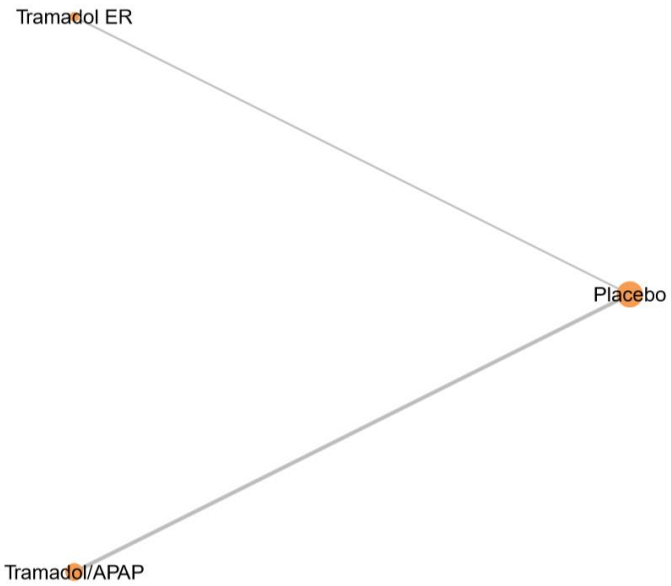
Figura 40).

Figura 39. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA



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

Figura 40. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar

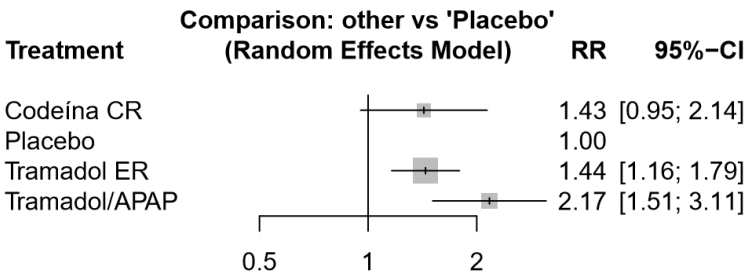


Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

Na meta-análise de eventos adversos entre pacientes com dor por OA, observou-se diferença significativa apenas entre tramadol ER e tramadol/APAP em relação ao placebo - maior proporção de eventos adversos no braço ativo (

Figura 41). Já na análise de eventos adversos entre pacientes com dor lombar, todos os tratamentos ativos aumentaram o risco de eventos adversos em relação ao placebo (Figura 42).

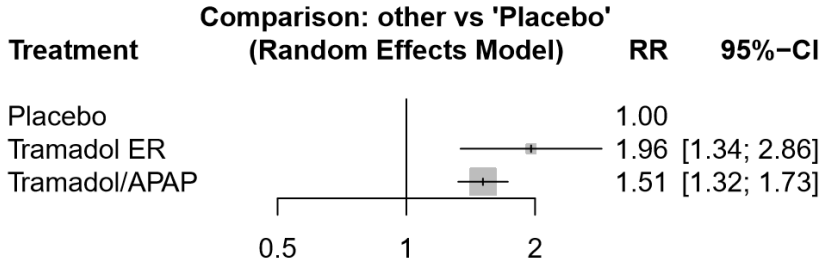
Figura 41. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA



Desvio padrão entre os estudos: 0.16, Número de estudos: 6, Número de tratamentos: 4; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Siglas: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Figura 42. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar



Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 3, Número de tratamentos: 3
Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo
Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Quando os opioides foram comparados entre si, não foi observada diferença significativa entre eles, seja para dor por OA (Quadro 27) ou lombar (Quadro 28).

Quadro 27. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor por OA

Meta-análise em rede

Tramadol/APAP	.	.	2.17 [1.51; 3.11]
1.50 [0.99; 2.29]	**Tramadol ER**	.	1.44 [1.16; 1.79]
1.52 [0.88; 2.61]	1.01 [0.64; 1.60]	**Codeína CR**	1.43 [0.95; 2.14]
2.17 [1.51; 3.11]	1.44 [1.16; 1.79]	1.43 [0.95; 2.14]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

Siglas: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada

Quadro 28. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais em pacientes com dor lombar

Meta-análise em rede

Tramadol ER	.	1.96 [1.34; 2.86]
1.30 [0.87; 1.94]	**Tramadol/APAP**	1.51 [1.32; 1.73]
1.96 [1.34; 2.86]	1.51 [1.32; 1.73]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

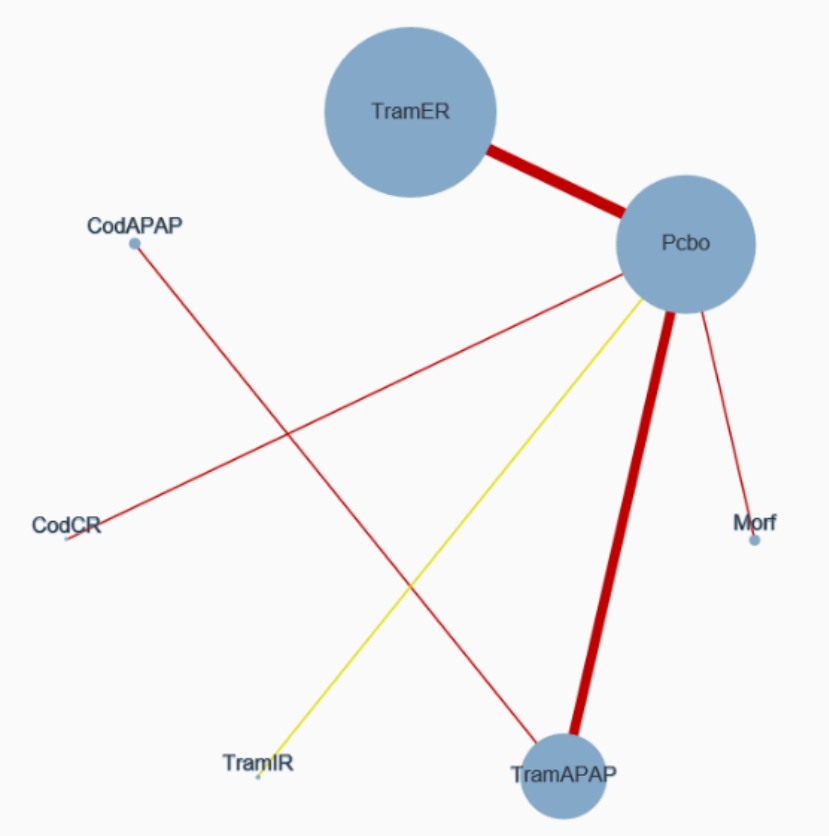
Igualmente, na análise estratificada, não houve estimativas de efeito das meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

6.1.2.2 CONSTIPAÇÃO

Para este desfecho, foram incluídos 15 estudos, 5.525 pacientes e sete intervenções diferentes, a saber: tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína de liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP, morfina e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as que continham tramadol ER vs. placebo (n=6) e tramadol/APAP vs. placebo (n=5). A rede para todos os estudos está ilustrada na

Figura 43**.**

Figura 43. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação

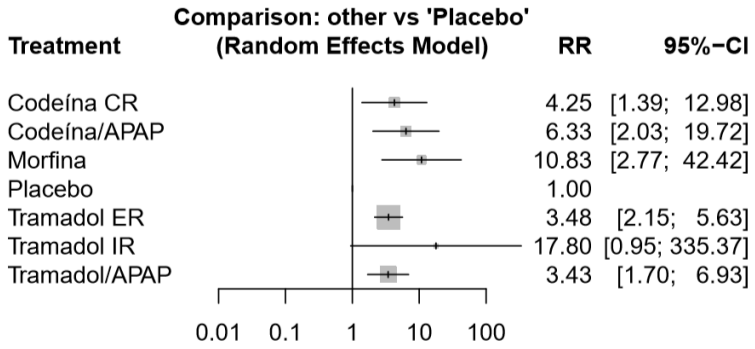


Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; CodAPAP: codeína/acetaminofeno; Morf: morfina; Pcbo: placebo; TramAPAP: tramadol/acetaminofeno; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata

A

Figura 44 representa o *forest plot* da comparação de todos os medicamentos em relação ao placebo. Observou-se diferença significativa para a maioria dos opioides (com maior proporção de eventos adversos no braço ativo), exceto tramadol IR. Contudo, houve alta imprecisão na medida para este medicamento.

Figura 44. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação



Desvio padrão entre os estudos: 0.4, Número de estudos: 15, Número de tratamentos: 7; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

As comparações da meta-análise em rede mostraram que não houve diferença entre os opioides quanto à ocorrência de constipação (Quadro 29).

Quadro 29. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação

Meta-análise em rede

Tramadol IR	.	.	.	.	.	17.80 [0.95; 335.37]
1.64 [0.06; 41.86]	**Morfina**	.	.	.	.	10.83 [2.77; 42.42]
2.81 [0.12; 65.50]	1.71 [0.29; 10.11]	**Codeína/APAP**	.	.	1.85 [0.76; 4.50]	.
4.19 [0.18; 96.93]	2.55 [0.44; 14.88]	1.49 [0.30; 7.33]	**Codeína CR**	.	.	4.25 [1.39; 12.98]
5.11 [0.26; 100.18]	3.11 [0.73; 13.23]	1.82 [0.53; 6.24]	1.22 [0.36; 4.12]	**Tramadol ER**	.	3.48 [2.15; 5.63]
5.19 [0.25; 106.32]	3.16 [0.68; 14.68]	1.85 [0.76; 4.50]	1.24 [0.33; 4.64]	1.02 [0.43; 2.38]	**Tramadol/APAP**	3.43 [1.70; 6.93]
17.80 [0.95; 335.37]	10.83 [2.77; 42.42]	6.33 [2.03; 19.72]	4.25 [1.39; 12.98]	3.48 [2.15; 5.63]	3.43 [1.70; 6.93]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

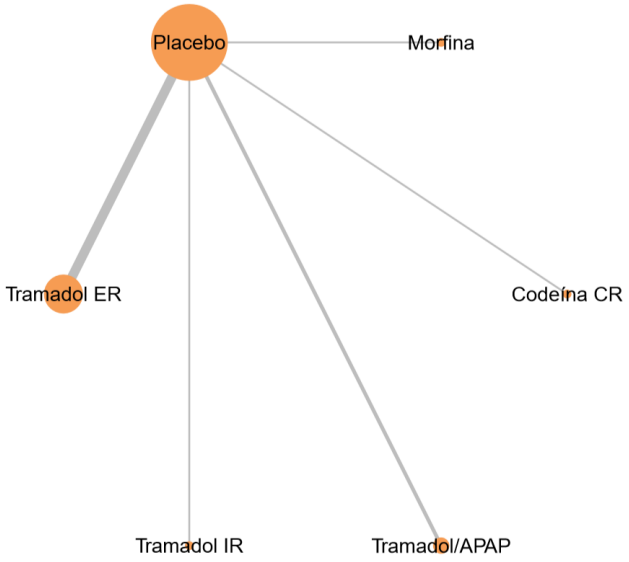
Assim como nas demais redes, não houve formação de *loop* fechado, de modo que o parâmetro inconsistência da rede não pode ser avaliado.

Foi feita análise de subgrupo segundo a condição de saúde e geradas redes para dor por OA (Figura 45) e dor lombar (

Figura 46). Entre pacientes com dor por OA, tramadol IR e tramadol/APAP não foram diferentes do placebo quanto à constipação (

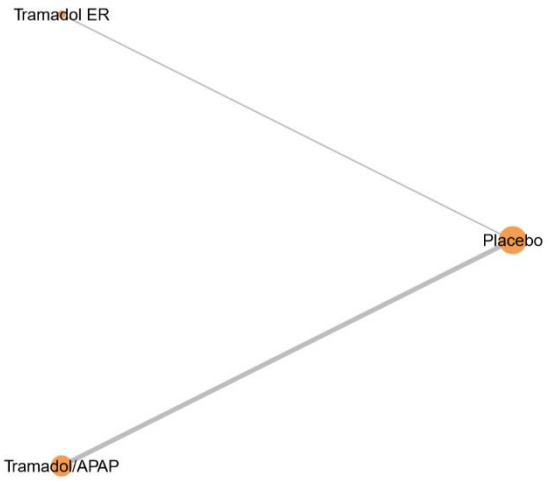
Figura 47).

Figura 45. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação em pacientes com dor por OA.



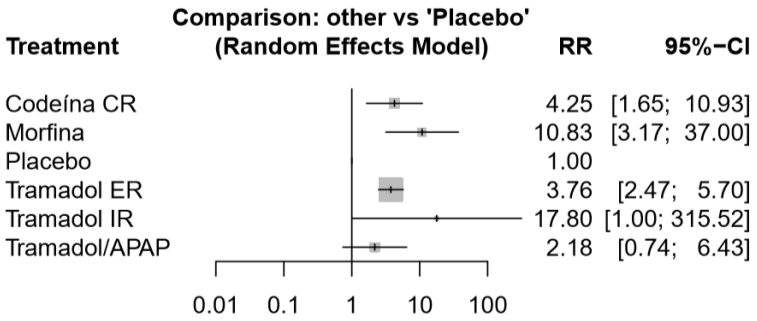
Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Figura 46. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos de constipação em pacientes com dor lombar.



Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

Figura 47. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação entre pacientes com dor por OA



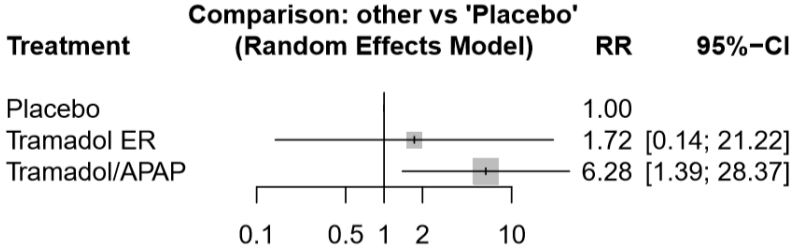
Desvio padrão entre os estudos: 0.25, Número de estudos: 10, Número de tratamentos: 6; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Já entre pacientes com dor lombar, o tramadol/APAP aumentou o risco de eventos adversos em relação ao placebo (

Figura 48).

Figura 48. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho constipação entre pacientes com dor lombar



Desvio padrão entre os estudos: 1.06, Número de estudos: 4, Número de tratamentos: 3; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Ambas as meta-análises em rede (dor por OA e dor lombar) mostraram que não houve diferença entre os opioides quanto à ocorrência de constipação (Quadro 30 e Quadro 31). Destaca-se que por se tratar de um desfecho negativo, valores mais baixos são desejáveis.

Quadro 30. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação entre pacientes com dor por OA

Meta-análise em rede

Tramadol IR	.	.	.	.	**17.80 [1.00; 315.52]**
1.64 [0.07; 37.45]	**Morfina**	.	.	.	10.83 [3.17; 37.00]
4.19 [0.20; 86.40]	2.55 [0.54; 12.01]	**Codeína CR**	.	.	4.25 [1.65; 10.93]
4.74 [0.26; 86.59]	2.88 [0.79; 10.56]	1.13 [0.40; 3.18]	**Tramadol ER**	.	3.76 [2.47; 5.70]
8.15 [0.38; 175.74]	4.96 [0.97; 25.45]	1.95 [0.46; 8.17]	1.72 [0.54; 5.47]	**Tramadol/APAP**	**2.18 [0.74; 6.43]**
17.80 [1.00; 315.52]	10.83 [3.17; 37.00]	4.25 [1.65; 10.93]	3.76 [2.47; 5.70]	2.18 [0.74; 6.43]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

Siglas: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Quadro 31. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho constipação entre pacientes com dor lombar

Meta-análise em rede

Tramadol/APAP	.	6.28 [1.39; 28.37]
3.64 [0.19; 68.12]	Tramadol ER	1.72 [0.14; 21.22]
6.28 [1.39; 28.37]	1.72 [0.14; 21.22]	Placebo

Meta-análise *pairwise*

Siglas: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada

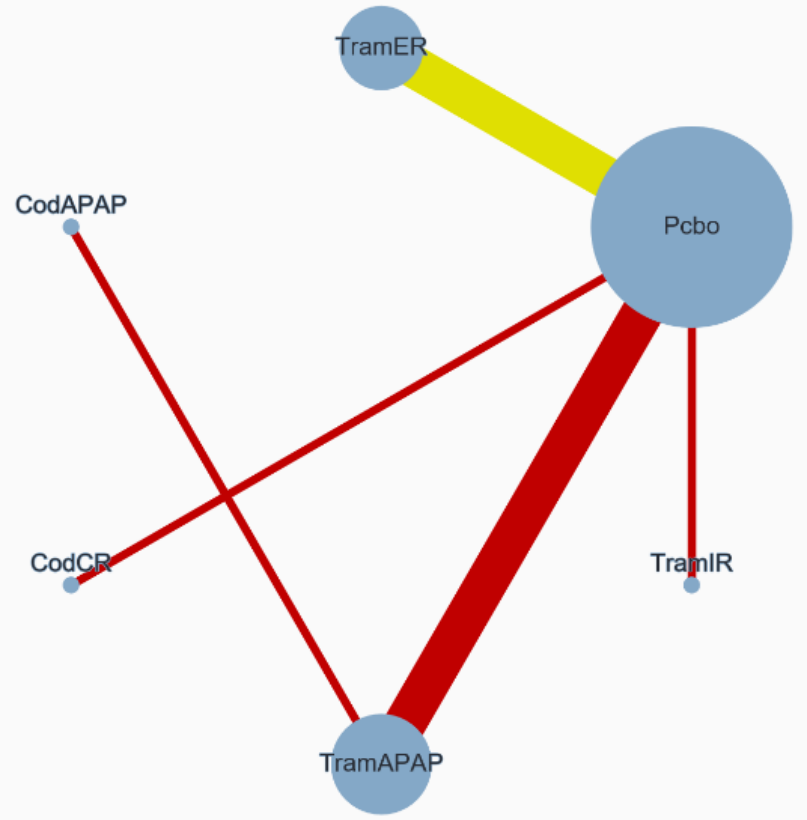
Igualmente, na análise estratificada, não houve estimativas de efeito das meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

6.1.2.3 Sonolência

Para este desfecho, foram incluídos 13 estudos, 5.160 pacientes e seis intervenções: tramadol liberação prolongada – tramadol ER; tramadol liberação imediata – tramadol IR; tramadol associado a acetaminofeno – tramadol/APAP; codeína liberação controlada – codeína CR; codeína associada a acetaminofeno – codeína/APAP e placebo. Assim como nas demais redes, as comparações com maior número de estudos também foram tramadol ER com placebo (n=5) e tramadol/APAP com placebo (n=5). A rede para todos os estudos está ilustrada na

Figura 49.

Figura 49. Rede de comparações para o desfecho de sonolência

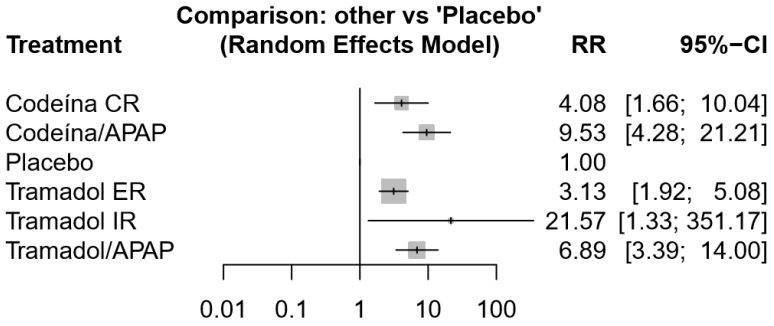


Legenda: CodCR: codeína de liberação controlada; CodAPAP: codeína/acetaminofeno; Pcbo: placebo; TramAPAP: tramadol/acetaminofeno; TramER: tramadol de liberação prolongada; TramIR: tramadol de liberação imediata.

A

Figura 50 representa o *forest plot* da comparação de todos os medicamentos em relação ao placebo na meta análise para sonolência. Todos os opioides tiveram maior proporção de eventos adversos que o placebo.

Figura 50. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho sonolência



Desvio padrão entre os estudos: 0, Número de estudos: 13, Número de tratamentos: 6

Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

As comparações da meta-análise em rede não mostraram diferença entre os opioides, exceto entre codeína/APAP e tramadol ER, com maior risco de sonolência entre os pacientes tratados com codeína/APAP (Quadro 32).

Quadro 32. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho sonolência

Meta-análise em rede

Tramadol IR	.	.	.	.	21.57 [1.33; 351.17]
2.26 [0.12; 41.23]	**Codeína/APAP**	1.38 [0.96; 2.00]	.	.	.
3.13 [0.18; 55.71]	1.38 [0.96; 2.00]	**Tramadol/APAP**	.	.	6.89 [3.39; 14.00]
5.29 [0.28; 99.22]	2.34 [0.70; 7.80]	1.69 [0.54; 5.31]	**Codeína CR**	.	4.08 [1.66; 10.04]
6.90 [0.41; 117.16]	3.05 [1.20; 7.78]	2.20 [0.93; 5.21]	1.30 [0.47; 3.63]	**Tramadol ER**	3.13 [1.92; 5.08]
21.57 [1.33; 351.17]	9.53 [4.28; 21.21]	6.89 [3.39; 14.00]	4.08 [1.66; 10.04]	3.13 [1.92; 5.08]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

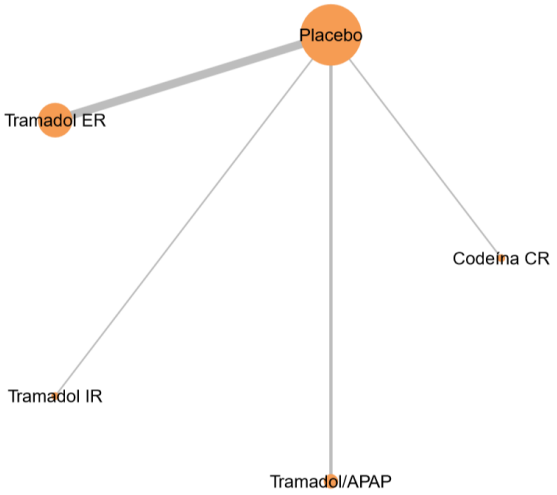
Legenda APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

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

Também foi feita análise de subgrupo segundo a condição de saúde e geradas redes para dor por OA (

Figura 51). Não foi gerada rede para dor lombar, pois para o desfecho só havia estudos entre tramadol/APAP e placebo.

Figura 51. Rede de comparações para o desfecho sonolência entre pacientes com OA

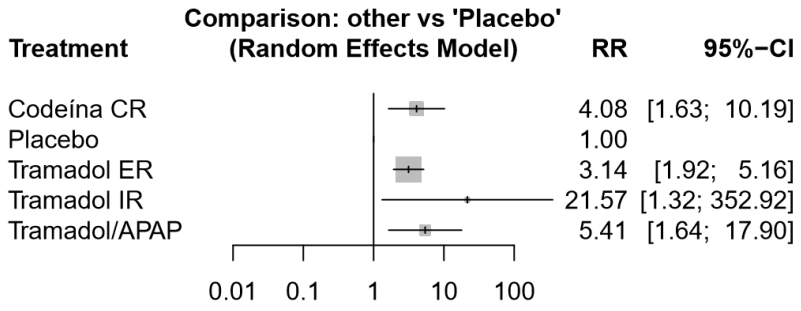


Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Entre pacientes com dor por OA, todos os opioides diferiram do placebo quanto à constipação, com maior risco de sonolência no braço ativo (

Figura 52).

Figura 52. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho sonolência entre pacientes com OA



Desvio padrão entre os estudos: 0.08, Número de estudos: 9, Número de tratamentos: 5; Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata; RR: risco relativo; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

A meta-análise em rede para dor por OA mostrou que não houve diferença entre os opioides quanto à ocorrência de sonolência (Quadro 33). Destaca-se que por se tratar de um desfecho negativo, valores mais baixos são desejáveis.

Quadro 33. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho sonolência entre pacientes com OA

Meta-análise em rede

Tramadol IR	.	.	.	21.57 [1.32; 352.92]
3.99 [0.19; 83.31]	**Tramadol/APAP**	.	.	5.41 [1.64; 17.90]
5.29 [0.28; 100.16]	1.33 [0.29; 5.99]	**Codeína CR**	.	4.08 [1.63; 10.19]
6.86 [0.40; 117.20]	1.72 [0.47; 6.28]	1.30 [0.46; 3.67]	**Tramadol ER**	3.14 [1.92; 5.16]
21.57 [1.32; 352.92]	5.41 [1.64; 17.90]	4.08 [1.63; 10.19]	3.14 [1.92; 5.16]	Placebo

Meta-análise *pairwise*

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada; ER: liberação prolongada; IR: liberação imediata

Igualmente, na análise estratificada entre pacientes com OA, não houve estimativas de efeito das meta-análises *pairwise* e em rede (formação de *loop* fechado) para os pares de comparações. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

6.2 DOR NEUROPÁTICA

Foram incluídos 4 ECRs. As condições estudadas foram fibromialgia (n=1)[1]; neuralgia pós herpética (n=1)[28]; e neuropatia periférica dolorosa (n=2)[29,30]. As comparações investigadas foram: tramadol versus placebo (n= 2)[28,30] e tramadol/acetaminofeno versus placebo (n= 2)[1,29].

6.2.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

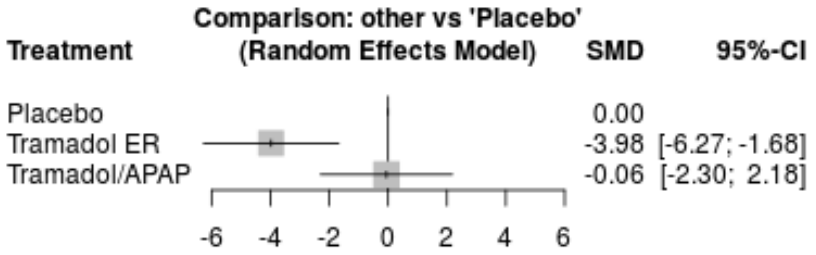
Os resultados foram estratificados de acordo com os desfechos avaliados, que foram: Dor (Escala visual analógica [EVA]; Escala Numérica de Dor [END]; Escala de Alívio da Dor [EAD]); Melhora da dor superior a 30%; Qualidade de vida (*SF-36 health survey e Nottinhgam*); e Qualidade do sono.

6.2.1.1 Dor (qualquer escala)

Para o desfecho de redução de dor neuropática, os estudos incluídos usaram duas escalas, a saber: a escala visual analógica (EVA) na visita final[1,28] e a mudança desde a avaliação inicial[29]; e a escala Likert de cinco pontos para avaliar dor nas extremidades inferiores nas últimas 48 horas (0=nenhuma, 1=leve, 2=moderado, 3=grave, 4=extrema)[30]. Observou-se que o tramadol de liberação controlada foi melhor do que o tramadol associado a acetaminofeno (tramadol/APAP), com DMP = -3,92 (IC 95%: -7,13 a -0,71). O tramadol de liberação controlada também foi melhor do que o placebo, com DMP = -3,98 (IC 95%: -6,27 a -1,68). As análises estão na Figura 53 e no

Quadro 34.

Figura 53. Meta-análise das comparações ativas versus o placebo, para dor neuropática



Todos os desfechos são versus o tratamento referência: Placebo

Legenda: APAP: acetaminofeno; ER: liberação prolongada; SMD: diferença de médias padronizada; 95%-CI: intervalo de confiança de 95%

Quadro 34. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho dor em pacientes com dor neuropática

Meta-análise em rede

Tramadol ER	.	-3.98 [-6.27; -1.28]
-3.92 [-7.13; -0.71]	**Tramadol/APAP**	-0.06 [-2.30; 2.18]
-3.98 [-6.27; -1.28]	-0.06 [-2.30; 2.18]	**Placebo**

Meta-análise *pairwise*

Legenda: APAP: acetaminofeno; CR: liberação controlada

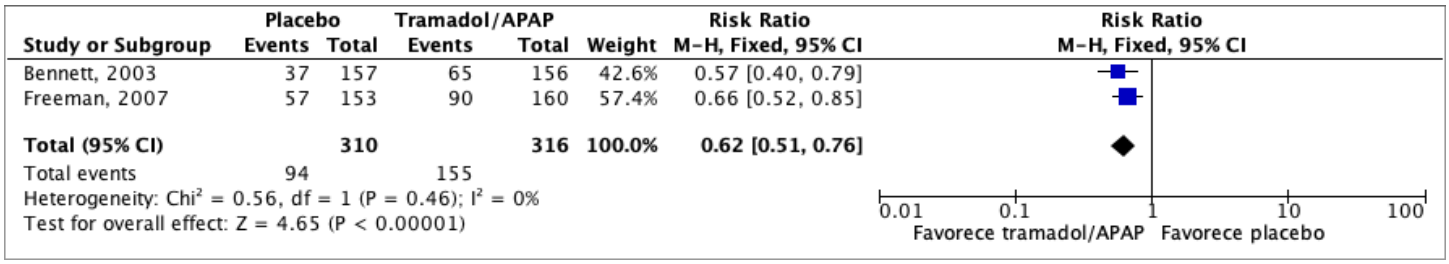
Assim como nas demais redes, não houve formação de *loop* fechado. Dessa forma, não foi possível proceder a análise de inconsistência entre as comparações indireta e direta.

6.2.1.2 REDUÇÃO CATEGÓRICA DA DOR (>30%)

TRAMADOL/ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

O risco relativo dos pacientes que receberam o placebo em relação ao tramadol/acetaminofeno foi de RR = 0,62 (IC 95%: 0,51 a 0,76) e heterogeneidade nula[1,29]. Mostrando que houve maior resposta (melhora maior que 30% da dor) nos pacientes tratados com a intervenção, conforme Figura 54.

Figura 54. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho resposta de 30% de redução de dor



6.2.1.5 QUALIDADE DE VIDA

TRAMADOL VERSUS PLACEBO

Boureau e colaboradores (2003) mensuraram a qualidade de vida por meio da escala de Nottinhgam. Os autores reportaram que a qualidade de vida melhorou do dia 1 ao dia 43, sem diferença significante entre os grupos (p=0,914), sendo os valores da visita final em média (DP): tramadol 5,7 (6,0) e placebo 6,7 (7,0)[28].

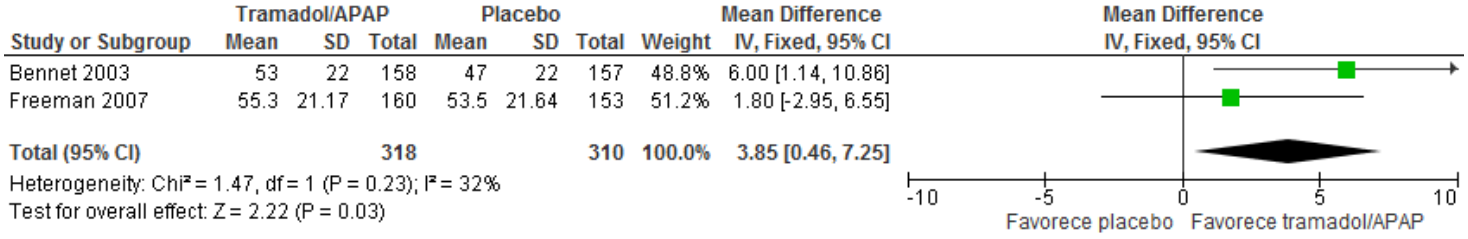
Harati e colaboradores (1998) relataram que não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para percepção de saúde atual, estresse psicológico, funcionamento geral e para as escalas de sono (dados quantitativos não relatados)[30].

TRAMADOL/ ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Para essa estimativa, foram utilizados os valores coletados pela ferramenta de inquérito de saúde SF-36, domínio saúde geral, considerando dados coletados na última visita. Quanto maior o escore da qualidade de vida, melhor o resultado. Segundo a meta-análise de dois estudos apenas, pacientes que fizeram uso de tramadol/acetaminofeno tiveram maior diferença média nos escores de qualidade de vida em comparação com placebo, com DM=3,85 (IC 95%: 0,46 a 7,25), com grande imprecisão associada e heterogeneidade baixa (I^2=32%) (

Figura 55).

Figura 55. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho de qualidade de vida.



6.2.1.6 QUALIDADE DO SONO

TRAMADOL/ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Bennett e colaboradores (2003) utilizaram o questionário do sono, composto de 12 perguntas para avaliar os hábitos de sono durante as quatro semanas prévias. Os escores são transformados para uma escala de 0 a 100 e usados para alimentar dois *indexes: Index* do sono seis (de seis questões) e o *Index* do sono 9 (de nove questões). Valores menores representam melhor sono. Houve melhora do sono em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois, p=0,74[1].

Freeman e colaboradores (2007) avaliaram a interferência no sono pelo sistema interativo de resposta por voz. Os pacientes ligavam para o sistema e avaliavam a interferência do sono durante as últimas 24 horas por causa de dor nas extremidades inferiores, variando de 0= não interfere até 10=interfere completamente. Os autores reportam que tramadol/acetaminofeno (média=-2,95) foi associado, significativamente, a maior redução em interferência de sono do que o placebo (média=-1,88)[29].

6.2.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

6.2.2.1 INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS

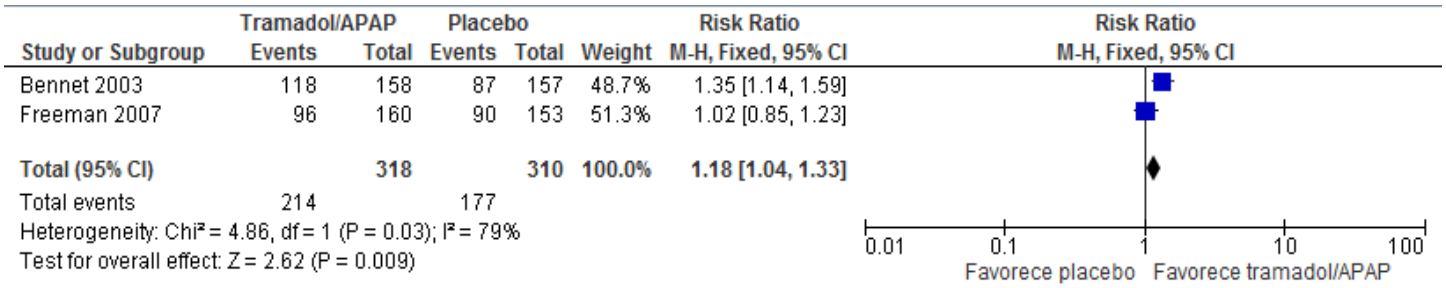
TRAMADOL VERSUS PLACEBO

Boureau e colaboradores (2003) reportaram que o grupo tramadol teve 19 eventos em 64 pacientes (29,7%) em comparação ao placebo, que teve 20 eventos em 63 pacientes (31,8%)[28].

TRAMADOL/ ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

De acordo com meta-análise de dois estudos, pacientes que fizeram uso de tramadol/APAP tiveram maior risco de ter eventos adversos do que aqueles que usaram placebo, com RR=1,18 (IC 95%: 1,04 a 1,33), com heterogeneidade alta (I^2=79%) (Figura 56). Destaca-se que os estudos tiveram diferentes populações (fibromialgia e neuropatia diabética) e diferentes seguimentos (90 e 56 dias), o que poderia explicar, em parte, a heterogeneidade observada.

Figura 56. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de eventos adversos.



6.2.2.2 NÁUSEA

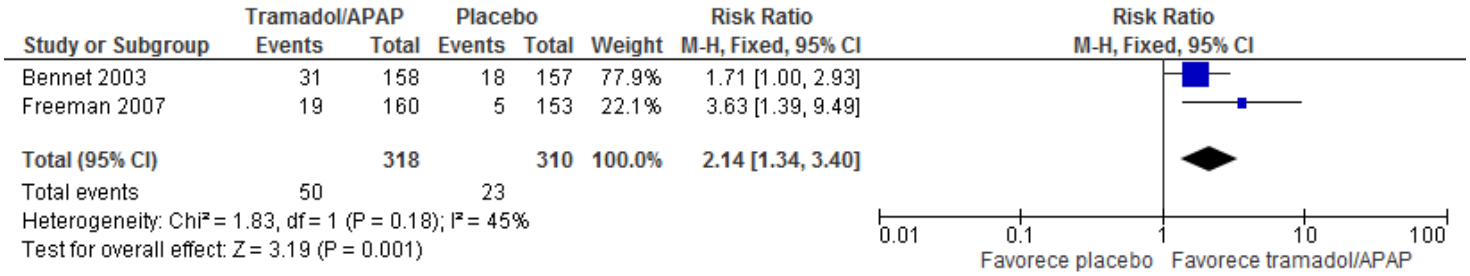
TRAMADOL VERSUS PLACEBO

O estudo de Harati e colaboradores (1998) reportou 15 eventos de náusea no grupo tramadol (n=65) e dois eventos no grupo placebo (n=66)[30].

TRAMADOL/ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter náusea em comparação com os pacientes que receberam placebo, com RR=2,14 (IC 95%: 1,34 a 3,40); I^2=45%, como observado na Figura 57. No que se refere à heterogeneidade, destaca-se as diferentes populações (fibromialgia e neuropatia diabética periférica) e os diferentes seguimentos (90 dias e 56 dias).

Figura 57. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de náusea.



6.2.2.3 DIZZINESS/ TONTURA

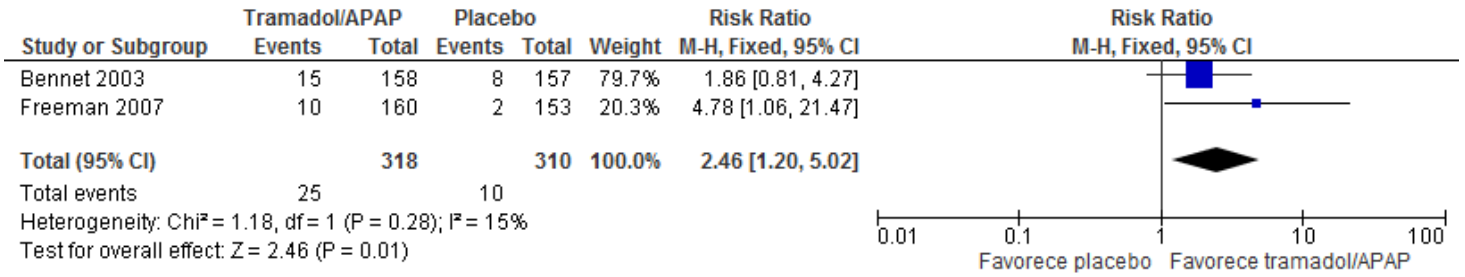
TRAMADOL VERSUS PLACEBO

O estudo de Harati e colaboradores reportou três eventos no grupo tramadol e nenhum evento no grupo placebo[30].

TRAMADOL/ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter tontura do que os pacientes que receberam placebo, com RR=2,46 [IC 95%: 1,20 a 5,02]; I^2 = 15% (Figura 58).

Figura 58. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de tontura.



6.2.2.4 CONSTIPAÇÃO

TRAMADOL VERSUS PLACEBO

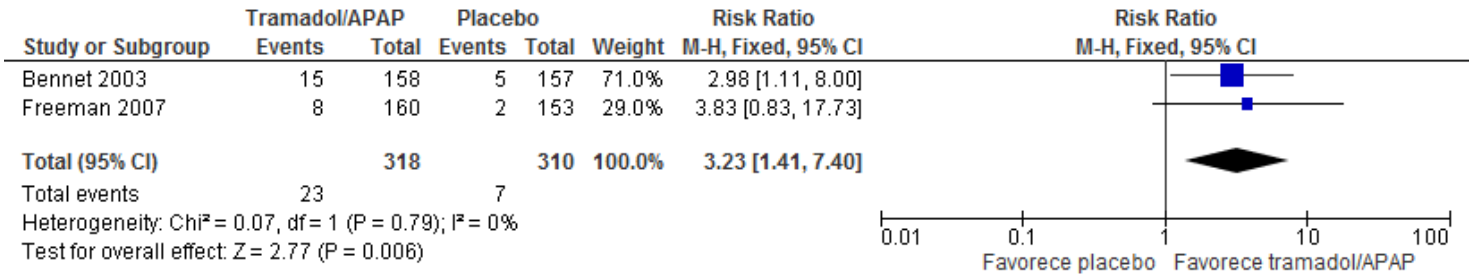
Harati e colaboradores (1998) reportaram que houve 14 eventos de constipação no grupo tramadol (n=65, 22%) e dois eventos no grupo placebo (n=66, 3%)[30].

TRAMADOL/ ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter constipação do que os pacientes que receberam placebo, com RR=3,23 [IC 95%: 1,41 a 7,40]; I^2 = 0% (

Figura 59).

Figura 59. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de constipação



6.2.2.5 SONOLÊNCIA

TRAMADOL VERSUS PLACEBO

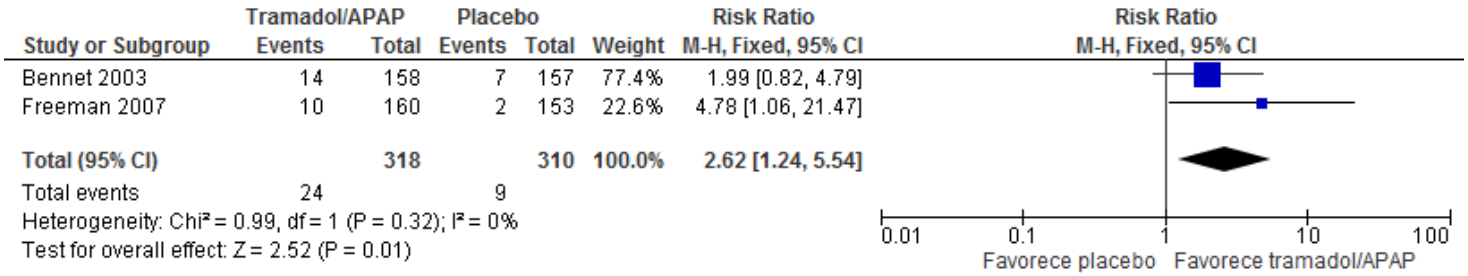
Harati e colaboradores (1998) reportaram oito eventos de sonolência no grupo tramadol (n=65, 12%) e quatro eventos no grupo placebo (n=66,6%)[30].

TRAMADOL/ ACETAMINOFENO VERSUS PLACEBO

Pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter sonolência do que os pacientes que receberam placebo, com RR=2,62 [IC 95%: 1,24 a 5,54]; I^2 = 0% (

Figura 60).

Figura 60. Meta-análise da comparação entre tramadol/acetaminofeno e placebo para o desfecho incidência de sonolência.



6.3 DOR ONCOLÓGICA

Foi incluído um ECR para avaliar opioides (codeína/acetaminofeno vs. tramadol vs. hidrocodona) em dor oncológica[31]. A dor sentida pelos participantes, nesse estudo, teve origem mais frequente no estômago, mama ou próstata e a comparação avaliada foi tramadol versus codeína/acetaminofeno (n=1).

6.3.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo incluído não reportou desfechos de eficácia[31].

6.3.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

Na comparação entre tramadol vs. codeína/acetaminofeno, as taxas de eventos adversos foram mais altas para o tramadol (p <0,05). Os cinco eventos adversos mais comuns no grupo tramadol foram: náusea (46,4%), sonolência (46,4%), tontura (41,1%), vômito (35,7%) e constipação (25%). Já para o grupo codeína/acetaminofeno, os cinco eventos adversos mais comuns foram: sonolência (35,6%), constipação (35,6%), náusea (28,8%), vômito (23,7%) e tontura (23,7%)[31].

6.4 DOR NÃO ONCOLÓGICA

Foi incluído um ECR que avaliou a dor não oncológica. Os pacientes foram incluídos apresentando qualquer dor crônica que não fosse de origem oncológica e a comparação avaliada foi tramadol versus placebo.

6.4.1 RESULTADOS DE EFICÁCIA

6.4.1.1 ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

TRAMADOL VERSUS PLACEBO

De Craen e colaboradores (2001)[27] mensuraram a diferença de intensidade da dor em uma hora após aplicação do fármaco em estudo por meio de escala visual analógica de dez centímetros - desfecho principal. A DM de efeito analgésico entre os grupos foi de 0,5 cm (IC95%: -0,3 a 1,4), mostrando que não houve efeito analgésico de curto prazo significativo do tramadol.

6.4.2 RESULTADOS DE SEGURANÇA

6.4.2.1 REAÇÕES ADVERSAS GERAIS

TRAMADOL VERSUS PLACEBO

De Craen e colaboradores (2001)[27] identificaram que 56 pacientes relataram um número total de 89 eventos adversos. Mais de 60% dos pacientes tratados com tramadol relataram pelo menos um EA em comparação com 36% no grupo placebo. Dez pacientes do grupo tramadol relataram náuseas/vômitos, enquanto não houve ocorrência do evento no grupo placebo. Tontura foi o evento adverso frequentemente mais relatado (tramadol: n=20 vs. placebo: n=8).

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

7.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

7.1.1 META-ANÁLISES EM REDE – AVALIAÇÃO DO CINEMA

7.1.1.1 DESFECHOS DE EFICÁCIA

A qualidade da evidência dos desfechos gerados pelas meta-análises em rede foi avaliada pelo método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*). A confiança nos desfechos de eficácia variou de moderada a muito baixa, sendo a maioria das comparações classificadas como baixa e muito baixa para os desfechos intensidade da dor (avaliado por qualquer escala) (

Quadro 35) e intensidade da dor avaliado pela escala EVA (Quadro 36), e variou de baixa a muito baixa para os desfechos função física avaliado pelo WOMAC função (Quadro 37) e rigidez articular avaliado pelo WOMAC rigidez (Quadro 38).

A avaliação individual de cada um dos itens considerados pela ferramenta (viés do estudo, viés do relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência) estão apresentados nos Apêndices.

Quadro 35. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética

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

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

Quadro 36. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **intensidade da dor** (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética

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

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

Quadro 37. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **incapacidade física** em pacientes com dor musculoesquelética

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Mixed evidence								
CodCR vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Baixa**
Morf vs Pcbo	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	**Baixa**

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

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

Quadro 38. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **rigidez articular** em pacientes com dor musculoesquelética.

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

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

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

7.1.1.2 Desfechos de Segurança

A confiança nos desfechos de segurança foi avaliada pelo método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*). Para o desfecho incidência de eventos adversos gerais entre pacientes com dor musculoesquelética, a confiança dos resultados variou de baixa para muito baixa em todas as comparações (Quadro 39). Já para os desfechos constipação e sonolência a confiança variou entre: baixa a muito baixa, respectivamente, apresentados no Quadro 40 e no Quadro 41. Vale ressaltar que apenas uma comparação do desfecho constipação (morfina versus placebo) e uma do desfecho sonolência (codeína CR versus placebo) foram classificadas como moderada confiança nos resultados.

Quadro 39. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho **Eventos Adversos gerais** em pacientes com dor musculoesquelética**.**

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

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança
Indirect evidence								
CodAPAP vs CodCR	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**
CodAPAP vs Pcbo	-	Preocupação importante	Suspeito	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**
CodAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**
CodCR vs TramAPAP	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**
CodCR vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Alguma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**
TramAPAP vs TramER	-	Preocupação importante	Suspeito	Preocupação importante	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	**Muito baixa**

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

Quadro 40. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de **constipação** em pacientes com dor Musculoesquelética

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

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

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

Quadro 41. Avaliação da qualidade da evidência pelo CiNeMa para o desfecho de **sonolência** em pacientes com dor Musculoesquelética.

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

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

Legenda: CodAPAP: Codeína/acetaminofeno; CodCR: Codeína de liberação controlada; Pcbo: Placebo; TramAPAP: Tramadol/acetaminofeno; TramER: Tramadol de liberação prolongada; TramIR: Tramadol de liberação imediata

7.1 DOR MUSCULOESQUELÉTICA

7.1.2 META-ANÁLISES *PAIRWISE* - AVALIAÇÃO DO GRADE

A qualidade geral do conjunto das evidências diretas foi avaliada utilizando a abordagem GRADE[4].

7.1.2.1 TRAMADOL

A qualidade geral da evidência variou de muito baixa a moderada na comparação direta de tramadol versus placebo. Os desfechos que apresentaram qualidade da evidência muito baixa foram: melhora da dor acima de 30%. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta inconsistência e imprecisão entre os estudos. Os desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram: qualidade do sono, melhora global avaliada pelo paciente e alívio da dor e sendo que os itens rebaixados para o desfecho alívio da dor foram o risco de viés e a imprecisão. Já o fator rebaixado para o desfecho melhora da dor acima de 30% foi a inconsistência dos resultados em dois níveis. Qualidade de vida (componentes físico e mental) teve qualidade moderada, tendo sido penalizada devido ao risco de viés dos estudos (Quadro 42).

Quadro 42. Deve-se usar tramadol comparado a placebo para dor musculoesquelética crônica?

Avaliação da Certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	tramadol	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Melhora da dor >30%												

Avaliação da Certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	tramadol	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	muito grave [b]	não grave	grave [c]	nenhum	140/319 (43.9%)	167/327 (51.1%)	**RR 0.90** (0.59 para 1.38)	**51 menos por 1.000** (de 209 menos para 194 mais)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

SF-36 (componente mental) (Escala de 0 a 100)

7	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	1412	407	-	MD **0.18 menor** (0.81 menor para 0.44 mais alto)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

SF-36 (componente físico) (Escala de 0 a 100)

7	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	1412	407	-	MD **0.73 menor** (1.35 menor para 0.1 menor)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

Qualidade do sono

8	ensaios clínicos randomizados	grave [d]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum	1537	529	-	MD **4.57 menor** (6.74 menor para 2.41 menor)	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

Melhora Global (paciente)

8	ensaios clínicos randomizados	grave [d]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum	1536	529	-	MD **4.35 menor** (6.37 menor para 2.34 menor)	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

Alívio da dor

1	ensaios clínicos randomizados	grave [f]	não grave	não grave	grave [g]	nenhum	Alívio da dor (média do escore final ± DP): Tramadol: 0.43 ± 1.72 Placebo: -0.57 ± 1.92 p=0.004				⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança; **RR**: Risco relativo; **MD:** Diferença de médias

EXPLICAÇÕES

a. Estudos avaliados como com risco de viés incerto de acordo com ferramenta ROB 2.0

b. Alta heterogeneidade entre os estudos (I^2= 83%), sendo que em um estudo há superioridade de efeito para o grupo intervenção e no outro não há diferença entre os grupos (direções de efeito diferentes).

c. IC 95% amplo, cujo limites - inferior e superior - indicam resultados diferentes caso o verdadeiro valor coincida com eles

d. Um estudo classificado como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como risco incerto na mesma ferramenta.

e. IC 95% é amplo, apesar do limite inferior e do superior estarem na mesma direção

f. Estudo avaliado com algumas preocupações de acordo com ferramenta ROB 2.0

g. Apenas um estudo, o número total de indivíduos está inferior ao "optimal information size" de 400 participantes por comparação

7.1.2.2 TRAMADOL/ACETAMINOFENO

A qualidade geral da evidência variou de baixa para moderada na comparação direta de tramadol/acetaminofeno versus placebo. Os desfechos que apresentaram qualidade da evidência baixa foram: alívio da dor e melhora da dor acima de 30%, ambos a favor da intervenção. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta inconsistência clínica entre os estudos. Por outro lado, os desfechos que apresentaram qualidade da evidência moderada foram: qualidade de vida, componente físico e mental do SF-36; qualidade do sono e avaliação geral do paciente, ambos a favor da intervenção, com exceção ao componente mental da qualidade de vida mostrando que não há diferença entre os grupos. Nestes casos, o principal fator para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés dos estudos incluídos (

Quadro 43).

Quadro 43. Tramadol/acetaminofeno comparado a placebo para Dor Musculoesquelética Crônica.

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tramadol/ acetaminofeno	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Alívio da dor (Escala: -1 a 4)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	grave[b]	não grave	não grave	não grave	543	343	-	MD **0.59 menor** (1.12 menor para 0.06 menor)	⨁⨁◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Melhora da dor > 30%												
2	ensaios clínicos randomizados	grave[c]	grave[d]	não grave	não grave	não grave	Pacientes melhoraram >30% na intensidade da dor, após 21 dias Hyup e colaboradores (2013) Tramadol/acetam.: 57,7% / Placebo:41,1% Pacientes melhoraram >30% na intensidade da dor, após 13 semanas Emkey e colaboradores (2004) Tramadol/acetam.: 59,5% / Placebo: 47,7%.					⨁⨁◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação da Certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tramadol/ acetaminofeno	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SF-36 (Escala: 0 a 100) – Componente Físico												
3	ensaios clínicos randomizados	grave[e]	não grave	não grave	não grave	não grave	461	459	-	MD **1.39 menor** (2.65 menor para 0.12 menor)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
SF-36 (Escala: 0 a 100) – Componente Mental												
3	ensaios clínicos randomizados	grave[e]	não grave	não grave	não grave	não grave	461	459	-	MD **1.15 menor** (2.55 menor para 0.26 mais alto)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE
Melhora Global (paciente)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave[f]	não grave	não grave	não grave	não grave	313	216	-	MD **0.34 menor** (0.51 menor para 0.18 menor)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança; **MD:** Diferença de médias

EXPLICAÇÕES

a. Um estudo classificado como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e outros dois estudos classificados como algumas preocupações na mesma ferramenta.

b. Alta heterogeneidade entre os estudos (I^2= 95%), sendo que em um subgrupo há superioridade de efeito para o grupo intervenção e no outro subgrupo não há diferença entre os grupos. Além disso, há heterogeneidade clínica entre os subgrupos, sendo que um subgrupo os participantes tinham co-intervenção de AINEs ou inibidores da Cox-2.

c. Um estudo classificado como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e o outro estudo classificado como algumas preocupações na mesma ferramenta.

d. Houve heterogeneidade clínica entre os estudos, variando dose (tramadol ER 75mg/ acetaminofeno 650mg *versus* tramadol 37,5mg/ acetaminofeno 325mg), co-intervenções (AINE ou inibidor de COX-2 *versus* nenhuma co-intervenção) e tempo de avaliação (21 dias versus 13 semanas).

e. Dois estudos classificados como alto risco de viés, de acordo com a ferramenta ROB 2.0 e um estudo classificado como algumas preocupações na mesma ferramenta.

f. Estudos avaliados com algumas preocupações de acordo com ferramenta ROB 2.0

7.1.2.3 CODEÍNA

A qualidade geral da evidência foi baixa para ambos os desfechos avaliados na comparação direta entre codeína e placebo, sendo que os desfechos qualidade do sono e avaliação global do paciente envolveram apenas um estudo. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão do resultado (

Quadro 44).

Quadro 44**.** Codeína comparado a placebo para Dor Musculoesquelética Crônica.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade do sono (Escala de 0 a 100)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	Peloso e colaboradores (2000) mostrou que codeína (11,2; DP: 21,2) foi superior ao placebo (23,8; DP: 25,5). A diferença entre os grupos foi de -13,0 (IC 95%: -25,55 a -0,45; p=0,04), a favor da codeína.	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE
Avaliação Global do Pacientes (Escala de 0 a 7)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	Peloso e colaboradores (2000) mostrou que codeína (2,1; DP: 0,9) foi superior ao placebo (0,9; DP: 1,0) na escala de avaliação global, na visão dos pacientes. A diferença entre os grupos foi de 1,20 [IC 95% 0,83 a 1,57]; p<0,001), a favor da codeína	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança

EXPLICAÇÕES

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

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

7.1.2.4 TRAMADOL/ACETAMINOFENO VS. CODEÍNA/ACETAMINOFENO

A qualidade geral da evidência foi baixa para ambos os desfechos avaliados, sendo que os desfechos alívio da dor e avaliação global do paciente envolveram apenas um estudo. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o risco de viés e a alta imprecisão do resultado (

Quadro 45).

Quadro 45**.** Tramadol/acetaminofeno comparado a codeína/acetaminofeno para Dor Musculoesquelética Crônica.

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Alívio da dor (avaliado com: Escala de alívio da dor) (Escala de: -1 a 4)									

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	Mullican e colaboradores (2001) mostraram que não houve diferença entre os grupos para alívio da dor, após 22 dias (ES: -0,4 [IC 95% -1,15 a 0,35]; p>0,05)	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

Avaliação Global do Paciente

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

IC: Intervalo de confiança

EXPLICAÇÕES

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

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

7.2 DOR NEUROPÁTICA

7.2.1 META-ANÁLISES EM REDE – AVALIAÇÃO DO CINEMA

A confiança geral da evidência indireta foi classificada como muito baixa para o desfecho de intensidade da dor (avaliado por qualquer escala) em todas as comparações avaliadas (Quadro 46). Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram risco de viés, viés de relato, heterogeneidade e incoerência.

Quadro 46. Avaliação geral pelo CINeMA, para o desfecho dor neuropática.

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

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

7.2.2 META-ANÁLISES *PAIR WISE* – AVALIAÇÃO DO GRADE

7.2.2.1 TRAMADOL

A qualidade geral da evidência entre tramadol vs. placebo para dor neuropática foi classificada como muito baixa para o desfecho qualidade de vida, certeza baixa para os desfechos incidência de EAs, tontura e sonolência e classificado como certeza moderada para os resultados de náusea e constipação. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência nessa comparação foram o alto risco de viés, inconsistência e a alta imprecisão nos resultados de qualidade de vida. Para os desfechos de segurança, os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foram o risco de viés e a alta imprecisão (Quadro 47).

Quadro 47. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre tramadol versus placebo para pacientes com dor neuropática crônica.

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Qualidade de vida									
2	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	grave [b]	não grave	grave [c]	nenhum	**Boureau e colaboradores (2003)** esse estudo mensurou a qualidade de vida por meio da escala de Nottinhgam. Os autores reportaram que a qualidade de vida melhorou do dia 1 ao dia 43, sem diferença significante entre os grupos (p=0,914), valores da visita final em média (DP): tramadol 5,7 (6,0); placebo 6,7 (7,0) **Harati e colaboradores (1998)** os autores relataram que não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos para percepção de saúde atual, estresse psicológico, funcionamento geral, e para as escalas de sono (dados não relatados)	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [d]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum	**Boureau e colaboradores (2003)** reportaram que o grupo tramadol teve 19 eventos em 64 pacientes (29,7%), em comparação com o placebo, que teve 20 eventos em 63 pacientes (31,8%).	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Náusea									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [f]	não grave	não grave	não grave	nenhum	O estudo de Harati e colaboradores (1998) reportou 15 eventos de náusea no grupo tramadol (n=65) e dois eventos no grupo placebo (n=66).	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Tontura									

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave [f]	não grave	não grave	grave [g]	nenhum	O estudo de Harati e colaboradores (1998) reportou três eventos no grupo tramadol (n=65) e nenhum evento no grupo placebo (n=60).	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Constipação									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [f]	não grave	não grave	não grave	nenhum	**Harati e colaboradores (1998)** reportaram que houve 14 eventos de constipação no grupo tramadol (n=65, 22%) e dois eventos no grupo placebo (n=66, 3%).	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Sonolência									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [f]	não grave	não grave	grave [e]	nenhum	**Harati e colaboradores (1998)** reportaram oito eventos de sonolência no grupo tramadol (n=65, 12%) e quatro eventos no grupo placebo (n=66, 6%).	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO

CI: *INTERVALO DE CONFIANÇA*

EXPLICAÇÕES

a. O estudo de Boureau e colaboradores (2003) teve alto risco de viés e o estudo de Harati e colaboradores (1998) teve algumas preocupações.

b. Uso de diferentes escalas de avaliação. No entanto, não houve diferença entre tramadol e placebo em nenhum dos estudos.

c. Utilizando os valores do estudo de Boureau e colaboradores (2003) o *optimal information size – OIS* seria de 1130. A soma das amostras de ambos os estudos é de 258.

d. O estudo de Boureau e colaboradores (2003) teve alto risco de viés.

e. Tamanho de amostra não alcançou o *optimal information size - OIS*.

f. O estudo de Harati e colaboradores (1998) teve algumas preocupações quanto ao risco de viés.

7.2.2.2 TRAMADOL/ACETAMINOFENO

Na comparação entre tramadol/acetaminofeno versus placebo para dor neuropática, a certeza na evidência foi classificada como muito baixa para os desfechos qualidade de vida e incidência de EA. Os principais fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência nessa comparação foi o alto risco de viés, a inconsistência e a imprecisão. Para os demais desfechos, a qualidade foi moderada devido ao risco de viés elevado dos estudos incluídos (

Quadro 48).

Quadro 48. Avaliação GRADE da qualidade da evidência da comparação entre tramadol/acetaminofeno versus placebo para pacientes com dor neuropática crônica.

Avaliação de certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tramadol/ APAP	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Redução de 30% dos sintomas												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	94/310 (30.3%)	155/316 (49.1%)	**RR 0.62 (0.51 para 0.76)**	**186 mais por 1.000 (de 240 menos para 118 menos)**	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Qualidade de vida												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [c]	grave [d]	não grave	grave [e]	nenhum	318	310	-	MD **3.85 mais alto (0.46 mais alto para 7.25 mais alto)**	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Incidência de EA												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [c]	muito grave [f]	não grave	grave [g]	nenhum	214/318 (67.3%)	177/310 (57.1%)	**RR 1.18 (1.04 para 1.33)**	**103 mais por 1.000 (de 23 mais para 188 mais)**	⊕◯◯◯ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Náusea												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/318 (15.7%)	23/310 (7.4%)	**RR 2.14 (1.34 para 3.40)**	**85 mais por 1.000 (de 25 mais para 178 mais)**	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Constipação												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	23/318 (7.2%)	7/310 (2.3%)	**RR 3.23 (1.41 para 7.40)**	**50 mais por 1.000 (de 9 mais para 145 mais)**	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Sonolência												
2	ensaios clínicos randomizados	grave [c]	não grave	não grave	não grave	nenhum	24/318 (7.5%)	9/310 (2.9%)	**RR 2.62 (1.24 para 5.54)**	**47 mais por 1.000 (de 7 mais para 132 mais)**	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança; RR: Risco relativo; MD: diferença de médias

EXPLICAÇÕES

a. O estudo de Bennet e colaboradores (2003) apesar de ter alto risco de viés, contribuiu apenas com 38,8% na meta-análise, enquanto Freeman e colaboradores (2007) teve "algumas preocupações" e teve maior peso (61,2%). Portanto, só um nível foi rebaixado.

b. O estudo de Bennet e colaboradores (2003) contribui com 46,1% do peso da meta-análise e tem alto risco de viés. Já o estudo de Freeman e colaboradores (2007) contribui com 53,9% e tem algumas preocupações.

c. O estudo de Bennet e colaboradores (2003) teve alto risco de viés e o estudo de Freeman e colaboradores (2007) teve algumas preocupações.

d. Grande variação de estimativas pontuais entre os estudos.

e. A recomendação seria alterada se o limite inferior versus superior do IC 95% representasse o verdadeiro efeito subjacente.

f. Mínima sobreposição de intervalos de confiança (CI), o que sugere que a variação é mais do que se esperaria apenas pelo acaso; além de I^2=79%.

g. *Optimal information size* – OIS não foi alcançado.

7.3 DOR ONCOLÓGICA

A qualidade geral da evidência foi muito baixa para o desfecho mensurado sobre dor oncológica: eventos adversos comuns. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade da evidência foi o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0. Os autores não mencionam se houve ou não perda de dados na avaliação, assim como, não relatam o ponto do tempo que os dados foram coletados. Também não há menção sobre cegamento de avaliadores e os resultados reportados são apenas sobre segurança e parecem incompletos. Outro fator para o rebaixamento em dois níveis foi a imprecisão, devido à inclusão de apenas um estudo, com número amostral pequeno por grupo e que apresenta resultados somente descritivos da comparação tramadol vs. codeína/acetaminofeno (

Quadro 49).

Quadro 49: Tramadol comparado a codeína/acetaminofeno para Dor Crônica Oncológica.

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

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

APAP: acetaminofeno.

EXPLICAÇÕES

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

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

7.4 DOR NÃO ONCOLÓGICA

7.4.1 TRAMADOL VERSUS PLACEBO

Apenas um ECR sobre dor não oncológica foi encontrado. A qualidade geral da evidência foi baixa para os desfechos mensurados: intensidade da dor, medida pela escala visual analógica – EVA e incidência de reações adversas. Os fatores ponderados para o rebaixamento da qualidade foi n amostral pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito, gerando imprecisão e o alto risco de viés, avaliado pela ROB 2.0 (

Quadro 50).

Quadro 50: Tramadol comparado a placebo para Dor Crônica Não Oncológica

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Intensidade da dor (avaliado com: EVA)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	grave [b]	nenhum	Diferença na Intensidade da dor (cm) em 60min, média (EP): Tramadol: 0.9 (0.2) X Placebo: 0.4 (0.2) Soma da Diferença da Intensidade da Dor (cm) em 30 e 60-min, média (EP): Tramadol: 1.4 (0.3) X Placebo: 0.9 (0.3) Diferença de efeito analgésico entre os grupos: média: 0.5 cm; IC95%: -0.3 a 1.4	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensaios clínicos randomizados	grave [a]	não grave	não grave	grave [c]	nenhum	Tramadol: 36/56 (64%) X Placebo: 20/55 (36%) Náusea/vômito: Tramadol: 10 X Placebo: 0 Tontura: Tramadol: 20 X Placebo: 8 Outros: Tramadol: 15 X Placebo: 9	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança

EXPLICAÇÕES

a. Estudo com ausência de sigilo da alocação e ausência de informações sobre relato seletivo de desfechos.

b. IC amplo e disperso, n pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito

c. n pequeno em relação ao calculado para demonstrar efeito

8 LIMITAÇÕES

A principal limitação deste PTC foi não ter apresentado evidências diretas (estudos *head to head*) na comparação entre codeína e tramadol ou da comparação entre morfina em baixas doses e tramadol, para os diferentes tipos de dor. Isto é, não foram encontrados ECR que avaliassem diretamente as tecnologias alvo do PTC (a intervenção selecionada e os comparadores existentes no SUS). Por esse motivo, foram realizadas meta-análises em rede para possibilitar a comparação indireta destes medicamentos. Contudo, a validade externa dessas análises é baixa, pois é limitada pela capacidade de generalização dos estudos primários incluídos. Cabe salientar que a fim de observar o pressuposto de transitividade e de minimizar o risco de viés decorrente de fatores de confusão, apenas ECR foram selecionados para compor as redes. Cabe salientar que os ECR são considerados a melhor evidência disponível para avaliação da eficácia e segurança das tecnologias e a amostra selecionada foi ampla.

Contudo, uma limitação decorrente da seleção apenas de ECR é não terem sido avaliadas as evidências de mundo real.

Há ainda outras possíveis limitações relacionadas à forma de administração do tramadol e ao tempo de acompanhamento dos estudos.

Sobre a administração do tramadol, foi solicitado como interesse dos especialistas, a avaliação do tramadol oral assim como intravenoso, no entanto, nenhum dos estudos incluídos apresentou o uso do medicamento intravenoso. Portanto, foi avaliado somente tramadol oral nas diferentes formulações, seja de liberação prolongada ou liberação imediata. Já quanto ao tempo de acompanhamento dos estudos, todos os incluídos avaliaram o efeito do tramadol pré e pós tratamento imediato, sendo o menor intervalo de tratamento de sete dias e o maior, de quatro meses de duração. Por se tratar do uso de opioides em doenças crônicas, seria importante avaliar os efeitos do medicamento a longo prazo. Desta forma, o tempo de acompanhamento dos pacientes se destaca como uma importante limitação do presente PTC.

No que se refere à população de pacientes com dor oncológica crônica, não foram encontrados estudos que tenham avaliado a eficácia do tramadol em comparação a placebo, codeína ou morfina em baixas doses, de acordo com todos os itens dos critérios de inclusão. Foi incluído neste PTC um estudo que avaliou somente a segurança do tramadol comparado à codeína em pacientes oncológicos[31]. Esta limitação pode ser explicada pelo fato de pacientes oncológicos crônicos geralmente necessitarem de opioides fortes para o tratamento da dor[36].

Ademais, as limitações deste PTC são as mesmas relatadas por revisões sistemáticas em temas relacionados; ou seja, o alto risco de viés dos estudos, que podem contribuir para um efeito superestimado do medicamento. Soma-se a isso a heterogeneidade dos estudos em relação ao tempo de avaliação, concentrações dos medicamentos, frequência de uso e de condições clínicas tratadas. Essas diferenças enfraquecem a robustez da análise, uma vez que pode haver fatores confundidores não identificados. Por fim, não foi possível o acesso ao texto completo de quatro estudos potencialmente elegíveis[37-40].

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal objetivo do presente relatório foi avaliar a eficácia e a segurança do tramadol (intervenção de interesse) em comparação a codeína ou morfina utilizada em baixas doses (já disponíveis no SUS) em pacientes com dor crônica. Após a realização da busca sistemática da literatura, 24 artigos foram incluídos, sendo que dois deles se referiam ao mesmo estudo, considerando então 23 ensaios clínicos randomizados (ECR) no total. Como não foram encontrados estudos de comparação direta entre tramadol e os comparadores existentes no SUS (codeína ou morfina em baixas doses), os resultados foram analisados por meio de comparações indiretas, quando possível, a fim de estimar o efeito relativo para tais comparações de interesse. A maioria dos estudos incluídos avaliaram os efeitos dos opioides na dor

musculoesquelética crônica (n= 18)[10-27], seguido por dor neuropática (n=4)[1,28-30] e os grupos de dor oncológica (n=1)[31] e não-oncológica (n=1)[27]. O último grupo contempla aquelas dores sem especificação da origem ou mecanismo de dor.

As evidências clínicas sumarizadas mostram que, no geral, os opioides foram superiores ao placebo para dor crônica, independente se comercializado como monodroga ou associado a acetaminofeno. Porém, quando os opioides considerados foram comparados entre si, não apresentaram diferença significativa com relação aos desfechos de eficácia e segurança. Há algumas exceções nesses resultados, dependendo do tipo de dor. Por exemplo, nos estudos envolvendo pacientes com dor musculoesquelética crônica, houve maior risco de incidência de sonolência entre pacientes tratados com codeína associada a acetaminofeno em comparação ao tramadol. Além disso, a qualidade de vida avaliada por meio de dois componentes – físico e mental – mostrou diferenças. No componente físico, as intervenções tramadol e tramadol/acetaminofeno foram superiores ao placebo, já no componente mental, não houve diferença entre os grupos comparados, apresentando um efeito pequeno. Vale ressaltar que a maioria dos estudos incluídos apresentaram alto risco de viés e a qualidade da evidência foi muito baixa a moderada para os desfechos avaliados.

No que diz respeito aos estudos de dor neuropática, a exceção apresentada foi que o tramadol de liberação controlada foi superior ao tramadol associado a acetaminofeno na redução da dor, porém os pacientes que receberam tramadol/acetaminofeno tiveram maior risco de ter eventos adversos de qualquer tipo, náusea, tontura, constipação e sonolência. Nessa classificação de dor, metade dos estudos foi avaliada como tendo alto risco de viés e a outra metade algumas preocupações. A qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa a moderada para os desfechos avaliados. Em pacientes com dor oncológica, não foram incluídos estudos que avaliaram eficácia, porém houve maior incidência de eventos adversos naqueles tratados com tramadol comparado a codeína/acetaminofeno. O risco de viés desse estudo foi classificado como incerto e a qualidade da evidência foi muito baixa. Por fim, em pacientes com dor não oncológica, a exceção apresentada foi que não foi houve diferença entre tramadol e placebo para intensidade da dor. Enquanto o grupo tramadol obteve maior proporção de eventos adversos que aqueles que receberam placebo. Esse estudo apresentou alto risco de viés e a qualidade da evidência foi baixa para os desfechos avaliados. Em suma, a intervenção proposta não foi superior aos comparadores existentes no SUS tanto para os desfechos de eficácia quanto para os de segurança.

10 JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Quadro 51. Justificativa para a exclusão dos estudos.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Abdel Shaheed et al., 2019[41]	Efficacy and Safety of Low-dose Codeine-containing Combination Analgesics for Pain: Systematic Review and Meta-Analysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
		RS que avaliou codeína de baixas doses par dor aguda e crônica (cirurgia dentária, pós operatório ortopédico, entre outros.)
Allen et al., 2015[42]	The comparative risk of all-cause mortality in older patients prescribed opioids for non-malignant pain: A retrospective observational cohort study	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Estudo de coorte retrospectivo
April et al., 2019[43]	Tramadol for osteoarthritis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática É um up date de Cepeda et al., 2003. Avaliou dor associada a OA em todas as articulações.
Arbaiza et al., 2007[44]	Effects of Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo. ECR que avaliou tramal vs placebo em pacientes com dor neuropática crônica associada ao câncer.
Arkinstall et al., 1995[45]	Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo. ECR crossover que avaliou codeína CR na dor não associada ao câncer.
Avouac et al., 2007[46]	Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática Avaliou a eficácia da terapia medicamentosa para o tratamento da OA de joelho ou quadril.
Aweid et al., 2018[47]	Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou segurança de medicamentos e procedimentos para OA de joelho.
Bagnasacco et al., 2006[48]	Clinical experience in patients with osteoarthrosis: Comparison of tramadol and codeine/paracetamol	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo. ECR aberto que comparou tramal vs. codeína/ paracetamol em pacientes com dor crônica secundária a OA de joelho.
Biasi et al., 1998[37]	Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo	Não foi possível o acesso ao texto completo. ECR crossover que avaliou tramal versus placebo na fibromialgia.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Bennett et al., 2005[49]	Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: análise post hoc de Bennet, 2003 (já incluído).
Carlson et al., 1990[50]	A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Poderia ter dor no mínimo 7 dias de dor oncológica.
Cepeda et al., 2003[51]	Tramadol for osteoarthritis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática Já tem update (2019) April et al., 2019.
Cepeda et al., 2007[52]	Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática Revisão sistemática de tramal para dor osteoartrose de quadril ou joelho em adultos.
Chaparro et al., 2014[53]	Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: An update of the cochrane review	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática Revisão sistemática de opioide para dor lombar crônica em adultos.
Chaparro et al., 2012[54]	Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática Cochrane que avaliou combinação de medicamentos para dor neuropática.
Choi et al., 2007[55]	A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: Tramal/acetaminofeno versus acetaminofeno
Chou et al., 2003[56]	Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou opioides para adultos com dor não oncológica crônica.
Chou et al., 2017[57]	Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of physicians clinical practice guideline	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Guideline Avaliou as evidências atuais sobre terapias farmacológicas sistêmicas para dor lombar aguda ou crônica e dor radicular.
Chung et al., 2019[58]	Individual short-acting opioids and the risk of opioid-related adverse events in adolescents	O delineamento e a população não se enquadram aos critérios de inclusão: Coorte e não especifica dor crônica.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Chung et al., 2013[59]	Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou a eficácia da terapia medicamentosa para o tratamento da dor lombar crônica inespecífica.
da Costa et al., 2021[60]	Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS cochrane que avaliou o efeito de opioides (exceto tramal) para pacientes com OA de joelho e quadril.
da Rocha et al., 2019[61]	Tramadol for Management of Fibromyalgia Pain and Symptoms: Systematic Review	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou tramal OU tramal +acetaminofeno OU tramal + amitriptilina comparados com placebo na fibromialgia.
de Craen et al., 1996[62]	Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: A systematic review	O delineamento e a população não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão sistemática e não especifica dor crônica. RS que avaliou codeina +parecetamol versus paracetamol OU codeina +parecetamol versus placebo.
Deshp et al., 2007[63]	Opioids for chronic low-back pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática. A revisão já tem atualização: Chaparro et al., 2014.
Dhaliwal et al., 1995[64]	Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo. RCT crossover que avaliou eficácia e segurança da codeína de liberação controlada em pacientes com dor crônica.
Duehmke et al., 2017[65]	Tramadol for neuropathic pain in adults	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS cochrane de tramadol para dor neuropática crônica em adultos.
Duhmke et al., 2004[66]	Tramadol for neuropathic pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática A revisão já tem atualização: Duehmke et al., 2017.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Edelsberg et al., 2011[67]	Systematic review of data from randomized controlled trials on the efficacy, safety and tolerability of drugs used to treat painful diabetic neuropathy	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou terapias farmacológicas para pessoas com neuropatia diabética.
Edelsberg et al., 2011[68]	Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou terapias farmacológicas para pessoas com neuralgia pós herpética.
Finnerup et al., 2015[69]	Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou terapias farmacológicas para pessoas com dor neuropática.
Fishman et al., 2007[38]	Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid® OAD)	Não foi possível o acesso ao texto completo. ECR avaliou a eficácia e segurança do Tramadol Contramid em pacientes com dor moderada ou intensa no joelho devido à OA.
Fournier et al., 2015[70]	Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain	O delineamento e a população não se enquadram aos critérios de inclusão: estudo de coorte. Avaliou associação entre o uso de tramadol e a hospitalização por hipoglicemia comparado com codeína.
Fournier et al., 2015[71]	Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia	O delineamento e a população não se enquadram aos critérios de inclusão: estudo de coorte de base populacional. Avaliou o uso de tramadol está associado a um risco aumentado de hiponatremia.
Francisco-Hernández et al., 2006[72]	Evidence of the safety of major and minor opioids in musculoskeletal diseases	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Estudo que avaliou a segurança de opioides na dor musculoesquelética aguda, crônica ou recorrente.
Furlan et al., 2011[73]	A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática RS que avaliou opioides em pessoas com dor crônica não relacionada ao câncer, incluindo dor neuropática, osteoartrite, artrite reumatoide, fibromialgia e dores nas costas e musculoesqueléticas.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Furlan et al., 2006[74]	Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão sistemática A revisão já tem atualização: Furlan 2011
Grond et al., 1999[75]	High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief	O delineamento e população não se enquadram aos critérios de inclusão: Estudo não randomizado, não especifica dor crônica e número de co-intervenções alta que confunde o efeito do medicamento avaliado.
Hollingshead et al.,[76]	Tramadol for neuropathic pain	O delineamento e população não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão sistemática A revisão já tem atualização: Duehmke et al., 2017
Huang et al., 2019[77]	Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Network Meta-Analysis
Bandieri et al., 2016[78]	Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Dor associada ao câncer com mediana de duração de 30 dias.
Ionescu et al., 2016[79]	Tramadol's respiratory effects in subjects with chronic non-specific low back pain: A randomised controlled trial	O tipo de publicação e o desfecho não se enquadram aos critérios de inclusão: Resumo de congresso e avalia somente desfecho respiratório. Avaliou 30 pacientes com dor lombar crônica Tramadol versus placebo (2x ao dia) para avaliar marcadores respiratórios.
Jochimsen et al., 1978[80]	Appraisal of codeine as an analgesic in older patients	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Além disso, o número de participantes por grupo é inferior a 50. Um estudo crossover de codeína versus placebo em pacientes com dor associada ao câncer.
Jung et al., 2018[81]	Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Network Meta-Analysis
Kean et al., 2009[82]	Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: dados secundários de dois ECRs primários.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Koyyalagunta et al., 2012[83]	A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Dor relacionada ao câncer, em qualquer duração dos sintomas, aguda ou crônica.
Kuijpers et al., 2011[84]	A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática. Avalia o efeito de todos os opioides (no mesmo grupo), comparado a placebo.
Langley, P. 2010[85]	Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática.
Larson, M. 2018[86]	Associations of early treatments for low-back pain with military readiness outcomes	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Coorte retrospectiva.
Leppert, W. 2001[87]	Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Lhuillery, D. 2014[88]	Specific management of pain in women with endometriosis followed in a referral center over 2 years	O tipo de publicação não se enquadra aos critérios de inclusão: Resumo de congresso
Lucenteforte, E. 2018[89]	A systematic review of the risk factors for clinical response to opioids for all-age patients with cancer-related pain and presentation of the paediatric STOP pain study	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Manchikanti, L. 2011[90]	A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática.
Martell, B. 2007[91]	Systematic review: Opioid treatment for chronic back pain: Prevalence, efficacy, and association with addiction	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática.
Matsushita, T. 2012[92]	Phase III clinical study of tramadol hydrochloride/acetaminophen combination tablet in patients with chronic osteoarthritis pain or chronic low back pain - A randomized withdrawal, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study	O tipo de publicação não se enquadra aos critérios de inclusão: Resumo de congresso
Max, M. B. 1988[93]	Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Mehta, S. 2012[94]	Opioid treatment for chronic pain following spinal cord injury: A systematic review	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática.
Meske, D. 2018[95]	Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Mkontwana, N. 2015[96]	Oral analgesia for relieving post-caesarean pain	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Dor após cesárea.
Moreno, C. 2010[97]	Opioids in the management of pain in diabetic neuropathy	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Myers, J. 2014[98]	The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Norrbrink, C. 2009[99]	Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Nuesch, E. 2009 [100]	Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Osipova, N. A.1991[101]	Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: A comparison with prolonged-action morphine sulfate	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: tramadol versus. Sulfato de morfina de ação prolongada.
Peeva, E. 2010[102]	A walking model to assess the onset of analgesia in osteoarthritis knee pain	A intervenção não se enquadra aos critérios de inclusão: naproxeno ou tramadol/acetaminofeno x placebo para osteoartrite n=22
Peng, X. 2015[103]	The long-term evaluation of opioids in fibromyalgia treatment	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Coorte sem grupo comparador.
Quigley, C. 2008[104]	Opioids in people with cancer-related pain	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Radner, H. 2012[105]	Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Ramiro, S. 2012[106]	Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Reinecke, H. 2015[107]	Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Rekand, T. 2012[108]	Chronic pain following spinal cord injury	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão de literatura
Rico, M. 2000[109]	Assessment of tramadol as an alternative opioid instead of codiene at the second step of the WHO analgesic scale	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Estudo transversal

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Rosenthal, N. 2004[110]	Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets for the Treatment of Pain Associated with Osteoarthritis Flare in an Elderly Population	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Análise post hoc, de subgrupo < 65 anos de um ECR tramal/ acetaminofeno versus placebo osteoartrite.
Roskell, N. 2011[111]	A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Ruoff, G. E. 1999[112]	Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: estudo de titulação de dose, fase II (avalia segurança) sugiro excluir
Russell, J. 2000 [113]	Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Sacerdote, P. 2000 [114]	The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica. Dor relacionada a cirurgia.
Schein, J. R. 2008[115]	Functionality and health-status benefits associated with reduction of osteoarthritis pain	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Análise secundária de associação do banco de dados de Gana e kosinki.
Sanger, N. 2019[116]	Adverse outcomes associated with prescription opioids for acute low back pain: A systematic review and meta-analysis	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Não é dor crônica.
Schiphorst Preuper, H. 2014[117]	Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Análise post hoc envolvendo 25 participantes por grupo.
Shaheed, C. 2016[118]	Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain a systematic review and meta-analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Siddiqui, M. 2011[119]	Opioids in non-malignant pain: Are they equivalent in safety profile? A network meta-analysis	O tipo de publicação não se enquadra aos critérios de inclusão: Resumo de congresso
Sindrup, S. 1999[120]	Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Sindrup, S. 2012[121]	Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Snedecor, S. 2013[122]	Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with post-herpetic neuralgia	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Solomon, D. 2010[123]	The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Estudo de Coorte.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Stambaugh Jr, J. 1987[124]	Comparison of the analgesic efficacy and safety of oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Straube, C. 2014[125]	Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain	O tipo de publicação não se enquadra aos critérios de inclusão: Resumo de congresso
Taieb, C. 2014[126]	Pain management: Observation and side effects	O tipo de publicação não se enquadra aos critérios de inclusão: Resumo de congresso
Tang, N. 2019[127]	The effect of opioid therapy on sleep quality in patients with chronic non-malignant pain: A systematic review and exploratory meta-analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Tassinari, D. 2011[128]	The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Teasell, R. 2010[129]	A Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Thorne, C. 2008[130]	A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: estudo crossover de titulação e sem washout no cruzamento
Thorpe, J. 2018[131]	Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Toupin April, K. 2019[132]	Tramadol for osteoarthritis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Vickers, M. 1995[133]	Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery	A população não se enquadra aos critérios de inclusão: Dor aguda pós cirúrgica.
Vorsanger, G. 2007[134]	Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and tolerability study of tramadol extended release for the treatment of osteoarthritis pain in geriatric patients	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Análise post hoc.
Vorsanger, G. 2008[39]	Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Waikakul, S. 1998[40]	Comparison of analgesics for pain after brachial plexus injury: Tramadol vs paracetamol with codeine	Não foi possível o acesso ao texto completo.
Wei, J. 2020[135]	Association of tramadol with risk of myocardial infarction among patients with osteoarthritis	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Estudo de coorte
Wersocki, E. 2016[136]	Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption)	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
White, A. 2011[137]	Pharmacologic management of chronic low back pain: Synthesis of the evidence	O delineamento não se enquadra aos critérios de inclusão: Síntese de evidências
Wiffen, P. 2017[138]	Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática
Wilder-Smith, C. 1994[139]	Oral tramadol, a μ-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain	O número de participantes não se enquadra aos critérios de inclusão: é inferior a 50 por grupo.
Xue, Y. 2014[140]	Efficacy and safety of extended-release tramadol for osteoarthritis: A meta-analysis	O delineamento e comparações não se enquadram aos critérios de inclusão: Revisão Sistemática

11 REFERÊNCIAS

1. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med. 2003;114(7):537-545.

2. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, et al. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. J Clin Epidemiol. 2020;126:37-44.

3. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med. 2020;17(4):e1003082.

4. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Handbook. ; 2019.

5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-926.

6. Owen R, Bradbury N, Xin Y, et al. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. Res Syn Meth. 2019;10:569– 581.

7. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasilia,2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>.

9. Brasil. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>.

10. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. Am J Ther. 2011;18(3):216-226.

11. Babul N, Noveck R, Chipman H, et al. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. J Pain Symptom Manage. 2004;28(1):59-71.

12. Burch F, Fishman R, Messina N, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. J Pain Symptom Manage. 2007;34(3):328-338.

13. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2004;31(1):150-156.

14. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, et al. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current Therapeutic Research. 2001;62(2):113-128.

15. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin. 2006;22(7):1391-1401.

16. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, et al. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended-release tramadol in patients with osteoarthritis. Curr Med Res Opin. 2007;23(7):1615-1626.

17. Lee JH, Lee CS, Ultracet ERSG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. Clin Ther. 2013;35(11):1830-1840.

18. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, et al. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther. 2004;26(11):1774-1782.

19. Mullican WS, Lacy JR, Group T-A-S. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther. 2001;23(9):1429-1445.

20. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 2000;27(3):764-771.

21. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol. 2004;31(12):2454-2463.

22. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther. 2003;25(4):1123-1141.

23. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther. 2002;24(2):282-297.

24. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. Curr Med Res Opin. 2012;28(10):1617-1634.

25. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. J Rheumatol. 2000;27(3):772-778.

26. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. J Pain Symptom Manage. 2002;23(4):278-291.

27. de Craen AJ, Lampe-Schoenmaeckers AJ, Kraal JW, et al. Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Pain Symptom Manage. 2001;21(3):210-217.

28. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2003;104(1-2):323-331.

29. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):147-161.

30. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology. 1998;50(6):1842-1846.

31. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med. 2007;10(1):56-60.

32. Furlan A, Chaparro LE, Irvin E, et al. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Res Manag. 2011;16(5):337-351.

33. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Ther. 2006;28(12):2052-2060.

34. Rodriguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al. Hydrocodone/acetaminophen and tramadol chlorhydrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: a double-blind comparative trial. Clin J Pain. 2008;24(1):1-4.

35. Rodriguez RF, Castillo JM, Del Pilar Castillo M, et al. Codeine/acetaminophen and hydrocodone/acetaminophen combination tablets for the management of chronic cancer pain in adults: a 23-day, prospective, double-blind, randomized, parallel-group study. Clin Ther. 2007;29(4):581-587.

36. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015(2):CD003870.

37. Biasi G, Manca S, Manganelli S, et al. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. International journal of clinical pharmacology research. 1998;18(1):13-19.

38. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (tramadol contramid OAD). Journal of opioid management. 2007;3(5):273-280.

39. Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, et al. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. Journal of opioid management. 2008;4(2):87-97.

40. Waikakul S, Waikakul W, Penkitti P, et al. Comparison of analgesics for pain after brachial plexus injury: tramadol vs paracetamol with codeine. Pain Clinic. 1998;11(2):119-124.

41. Abdel Shaheed C, Maher CG, McLachlan AJ. Efficacy and Safety of Low-dose Codeine-containing Combination Analgesics for Pain. The Clinical journal of pain. 2019;35(10):836-843.

42. Allen C, Meeraus W, Donegan K, editors. The Comparative Risk of All-Cause Mortality in Older Patients Prescribed Opioids for Non-Malignant Pain: A Retrospective Observational Cohort Study. Drug Safety; 2015: ADIS INT LTD 5 THE WAREHOUSE WAY, NORTHCOTE 0627, AUCKLAND, NEW ZEALAND.

43. April KT, Bisaillon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane database of systematic reviews. 2019(5).

44. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain. Clinical drug investigation. 2007;27(1):75-83.

45. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, et al. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Pain. 1995;62(2):169-178.

46. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis and cartilage. 2007;15(8):957-965.

47. Aweid O, Haider Z, Saed A, et al. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. Journal of Orthopaedic Surgery. 2018;26(3):2309499018808669.

48. Bagnasacco P, Peila M, Castenetto E ea. Clinical experience in patients with osteoarthrosis. Comparison oftramadol and codeine/paracetamol. Trends Med. 2006;6(2):97-104.

49. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2005;53(4):519-527.

50. Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1990;10(3):211-216.

51. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):CD005522.

52. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2007;34(3):543-555.

53. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. Spine. 2014;39(7):556-563.

54. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(7).

55. Choi C-B, Song JS, Kang YM, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. Clinical therapeutics. 2007;29(7):1381-1389.

56. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. Journal of pain and symptom management. 2003;26(5):1026-1048.

57. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. Annals of internal medicine. 2017;166(7):480-492.

58. Chung CP, Callahan ST, Cooper WO, et al. Individual short-acting opioids and the risk of opioid-related adverse events in adolescents. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019;28(11):1448-1456.

59. Chung JW, Zeng Y, Wong TK. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. Pain physician. 2013;16(6):E685-E704.

60. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(9).

61. da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, et al. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. International journal of clinical practice. 2020;74(3):e13455.

62. De Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJ, et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. Bmj. 1996;313(7053):321-325.

63. Deshpande A, Furlan AD, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(3).

64. Dhaliwal H, Sloan P, Arkinstall WW, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. Journal of pain and symptom management. 1995;10(8):612-623.

65. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(6).

66. Duhmke R, Cornblath D, Hollingshead J. Tramadol for neuropathic pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(2):CD003726-CD003726.

67. John Edelsberg M, Lord C. Systematic review of data from randomized controlled trials on the efficacy, safety and tolerability of drugs used to treat painful diabetic neuropathy. Journal of Pain Management. 2011;4(4):339.

68. 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. Annals of Pharmacotherapy. 2011;45(12):1483-1490.

69. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015;14(2):162-173.

70. Fournier J-P, Azoulay L, Yin H, et al. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. JAMA internal medicine. 2015;175(2):186-193.

71. Fournier J-P, Yin H, Nessim SJ, et al. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. The American journal of medicine. 2015;128(4):418-425. e415.

72. Francisco-Hernandez F, Santos-Soler G. Evidence of the safety of major and minor opioids in musculoskeletal diseases. REUMATOLOGIA CLINICA. 2006;2(1):10.

73. Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, et al. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Research and Management. 2011;16(5):337-351.

74. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. Cmaj. 2006;174(11):1589-1594.

75. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. Journal of pain and symptom management. 1999;18(3):174-179.

76. Hollingshead J, Dühmke R, Cornblath D. Tramadol for neuropathic pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(3):CD003726-CD003726.

77. Huang R, Jiang L, Cao Y, et al. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2019;37(20):1742-1752.

78. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.

79. Ionescu A, Popa R, Manolescu B, et al. AB0843 Tramadol's Respiratory Effects in Subjects with Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Randomised Controlled Trial. BMJ Publishing Group Ltd; 2016.

80. JOCHIMSEN PR, YES JR RN. Appraisal of codeine as an analgesic in older patients. Journal of the American Geriatrics Society. 1978;26(11):521-523.

81. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. Mod Rheumatol. 2018;28(6):1021-1028.

82. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. Pain Medicine. 2009;10(6):1001-1011.

83. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. Pain Physician. 2012;15(3 Suppl):ES39-58.

84. Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein S, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. European Spine Journal. 2011;20(1):40-50.

85. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. Curr Med Res Opin. 2010;26(1):239-251.

86. Larson MJ, Adams RS, Ritter GA, et al. Associations of Early Treatments for Low-Back Pain with Military Readiness Outcomes. J Altern Complement Med. 2018;24(7):666-676.

87. Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. Nowotwory Journal of Oncology. 2001;51(3):257-257.

88. Lhuillery D., Petit E., Sauvanet E., et al. Specific management of pain in women with endometriosis followed in a referral center over 2 years. 1st Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders, SEUD 2015; France, Paris: J. Endometriosis Pelvic Pain Disord.; 2015. p. S72.

89. Lucenteforte E, Vagnoli L, Pugi A, et al. A systematic review of the risk factors for clinical response to opioids for all-age patients with cancer-related pain and presentation of the paediatric STOP pain study. BMC Cancer. 2018;18(1):568.

90. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain Physician. 2011;14(2):91-121.

91. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. Ann Intern Med. 2007;146(2):116-127.

92. Matsushita T, Hasebe M, A N. Phase III clinical study of tramadol hydrochloride/acetaminophen combination tablet in patients with chronic osteoarthritis pain or chronic low back pain - A randomized withdrawal, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study. Osteoporosis international. 2012;23(12):S85.

93. Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al. Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1988;43(4):363-371.

94. Mehta S, Janzen S, Loh E, et al. Poster 96 Opioid Treatment for Chronic Pain Following Spinal Cord Injury: A Systematic Review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2012;93(10):e42.

95. Meske DS, Lawal OD, Elder H, et al. 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—934.

96. Mkontwana N, Novikova N. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(3).

97. Moreno CB, AM. G-Á. Opioids in the management of pain in diabetic neuropathy. Arch Neurocien. 2010;15(1):31-34.

98. Myers J, Wielage RC, Han B, et al. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2014;15:76.

99. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Clinical journal of pain. 2009;25(3):177-184.

100. Nuesch E, Rutjes AW, Husni E, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD003115.

101. Osipova N, Novikov G, Beresnev V, et al. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged-action morphine sulfate. Current therapeutic research. 1991.

102. Peeva E, Beals C, Bolognese J, et al. A walking model to assess the onset of analgesia in osteoarthritis knee pain. Osteoarthritis and cartilage. 2010;18(5):646-653.

103. Peng X, Robinson RL, Mease P, et al. Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. Clin J Pain. 2015;31(1):7-13.

104. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. BMJ clinical evidence. 2008;2008.

105. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, et al. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(1).

106. Ramiro S, Radner H, van der HEIJDE DM, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. The Journal of Rheumatology Supplement. 2012;90:47-55.

107. Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. British journal of pharmacology. 2015;172(2):324-333.

108. Rekand T, Hagen EM, Grønning M. Chronic pain following spinal cord injury. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2012;132(8):974-979.

109. Rico M, Cura M, Harbst H, et al. Assessment of tramadol as an alternative opioid instead of codeine at the second step of the WHO analgesic scale. REVISTA-SOCIEDAD ESPANOLA DEL DOLOR. 2000;7(6):345-353.

110. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52(3):374-380.

111. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, et al. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain practice. 2011;11(6):516-527.

112. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1999;19(1):88-93.

113. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2000;6(5):250-257.

114. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesthesia & Analgesia. 2000;90(6):1411-1414.

115. Schein JR, Kosinski MR, Janagap-Benson C, et al. Functionality and health-status benefits associated with reduction of osteoarthritis pain. Current medical research and opinion. 2008;24(5):1255-1265.

116. Samaan Z. Adverse outcomes associated with prescription opioids for acute low back pain: a systematic review and meta-analysis. Pain Physician. 2019;22:119-138.

117. Preuper HRS, Geertzen JH, van Wijhe M, et al. Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT. European Spine Journal. 2014;23(4):800-806.

118. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. JAMA internal medicine. 2016;176(7):958-968.

119. Siddiqui M, Gupta J, Bhutani M, et al. PSY3 OPIOIDS IN NON-MALIGNANT PAIN: ARE THEY EQUIVALENT IN SAFETY PROFILE? A NETWORK META-ANALYSIS. Value in Health. 2011;14(3):A59.

120. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain. 1999;83(1):85-90.

121. Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, et al. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. European Journal of Pain. 2012;16(6):849-859.

122. Snedecor S, Sudharshan L, Cappelleri J, et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with post-herpetic neuralgia. The Journal of Pain. 2013;14(4):S11.

123. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. Archives of internal medicine. 2010;170(22):1979-1986.

124. Stambaugh Jr JE, McAdams J. Comparison of the analgesic efficacy and safety of oral ciramadol, codeine, and placebo in patients with chronic cancer pain. The Journal of Clinical Pharmacology. 1987;27(2):162-166.

125. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(9).

126. Taieb C. AB1466-HPR Pain management: Observation and side effects - french situation. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;71:758-758.

127. Tang NK, Stella MT, Banks PD, et al. The effect of opioid therapy on sleep quality in patients with chronic non-malignant pain: A systematic review and exploratory meta-analysis. Sleep medicine reviews. 2019;45:105-126.

128. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, et al. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. Palliative medicine. 2011;25(5):410-423.

129. Teasell RW, Mehta S, Aubut J-AL, et al. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2010;91(5):816-831.

130. Thorne C, Beaulieu AD, Callaghan DJ, et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. Pain Research and Management. 2008;13(2):93-102.

131. Thorpe J, Shum B, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane database of systematic reviews. 2018(2).

132. Toupin April K, Bisaillon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;5:CD005522.

133. Vickers M, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. European journal of anaesthesiology. 1995;12(3):265-271.

134. Vorsanger G, Xiang J, Jordan D, et al. Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and tolerability study of tramadol extended release for the treatment of osteoarthritis pain in geriatric patients. Clinical therapeutics. 2007;29(11):2520-2535.

135. Wei J, Wood MJ, Dubreuil M, et al. Association of tramadol with risk of myocardial infarction among patients with osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2020;28(2):137-145.

136. Wersocki E, Bedson J, Chen Y, et al. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic–pituitary–gonadal axis disruption). Pain. 2016;158(1):8-16.

137. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. Spine. 2011;36:S131-S143.

138. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain-an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(7).

139. Wilder-Smith C, Schimke J, Osterwalder B, et al. Oral tramadol, a μ-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Annals of oncology. 1994;5(2):141-146.

140. Xue Y, Zhu X, Wang J, et al. Efficacy and safety of extended-release tramadol for osteoarthritis: a meta-analysis.: 439. Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy. 2014;34(10).

12 APÊNDICES DOR MUSCULOESQUELÉTICA

APÊNDICE 1 – CINeMA Intensidade da dor (avaliado por EVA)

Figura 61. Viés dos estudos para o desfecho dor (mensurado pela EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.

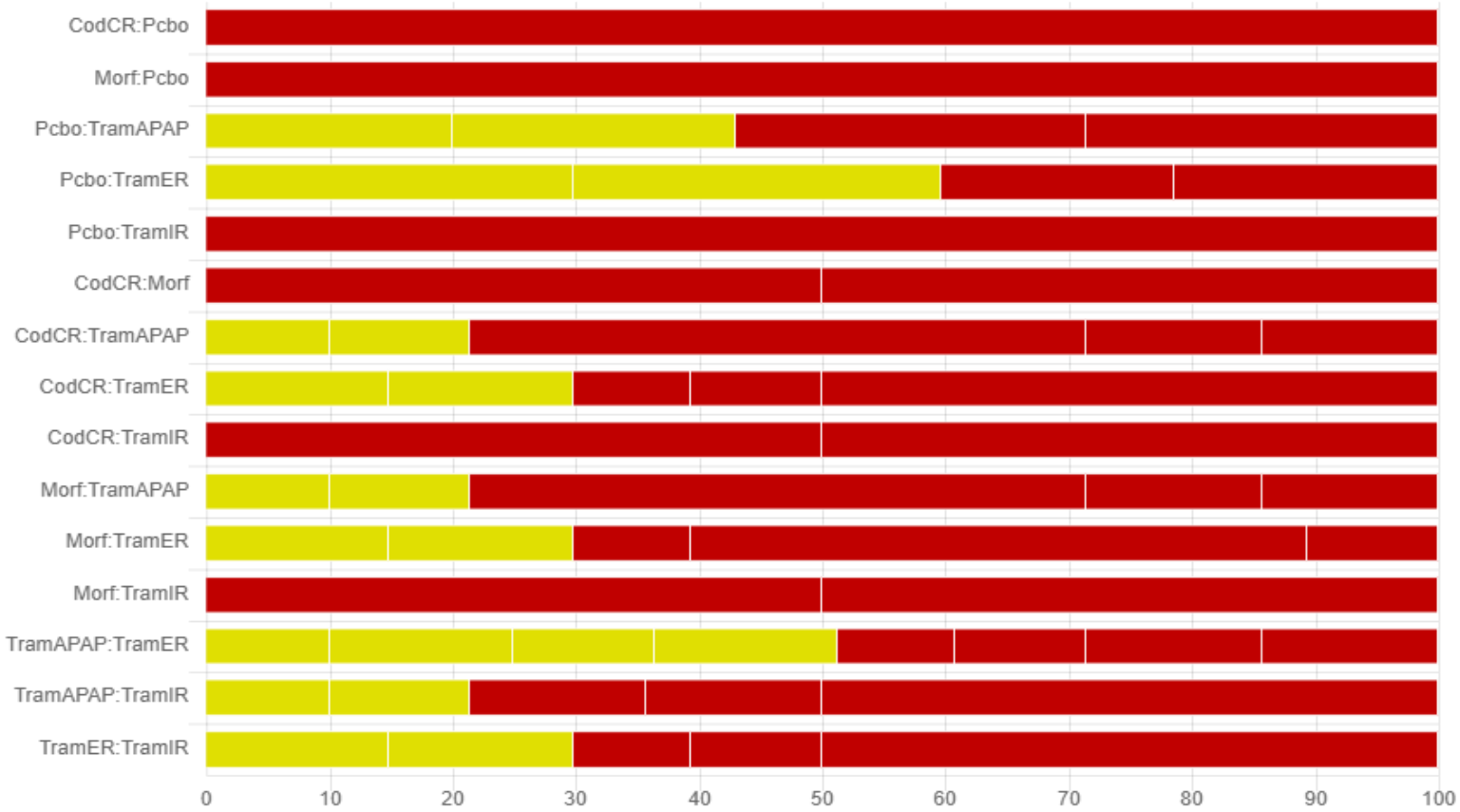


Figura 62. **Viés do relato** para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor Musculoesquelética.

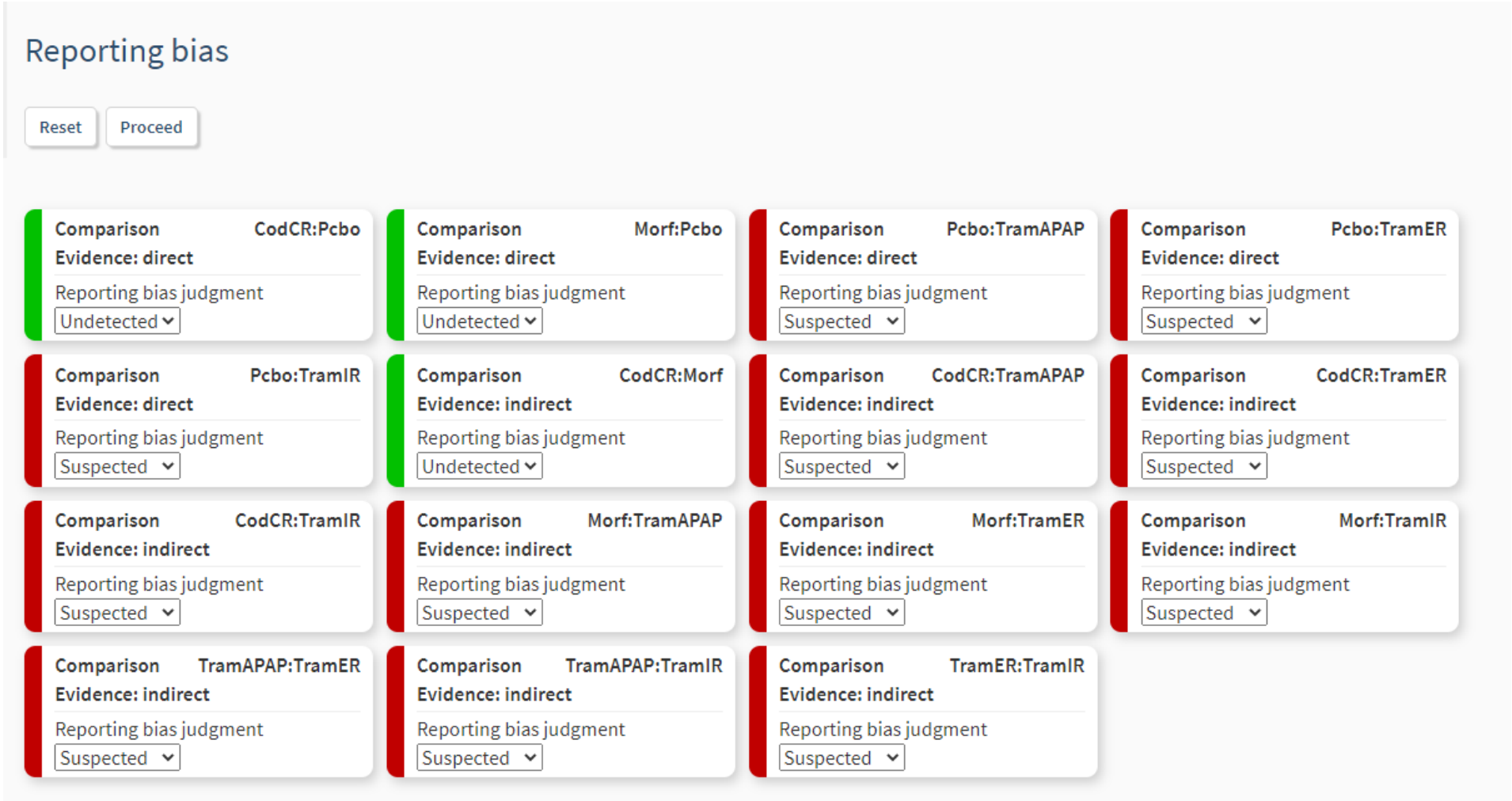


Figura 63. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.

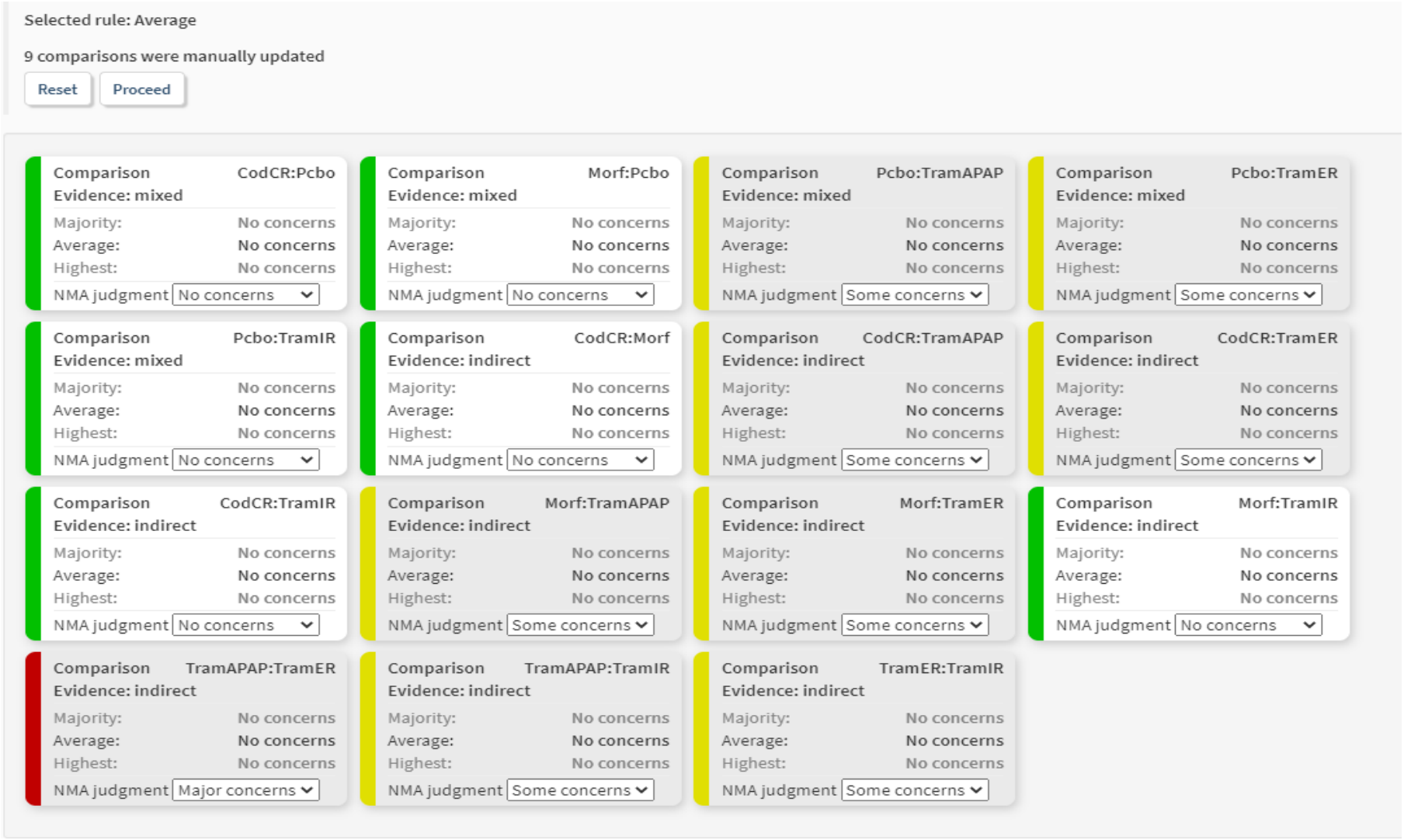


Figura 64. **Imprecisão** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.

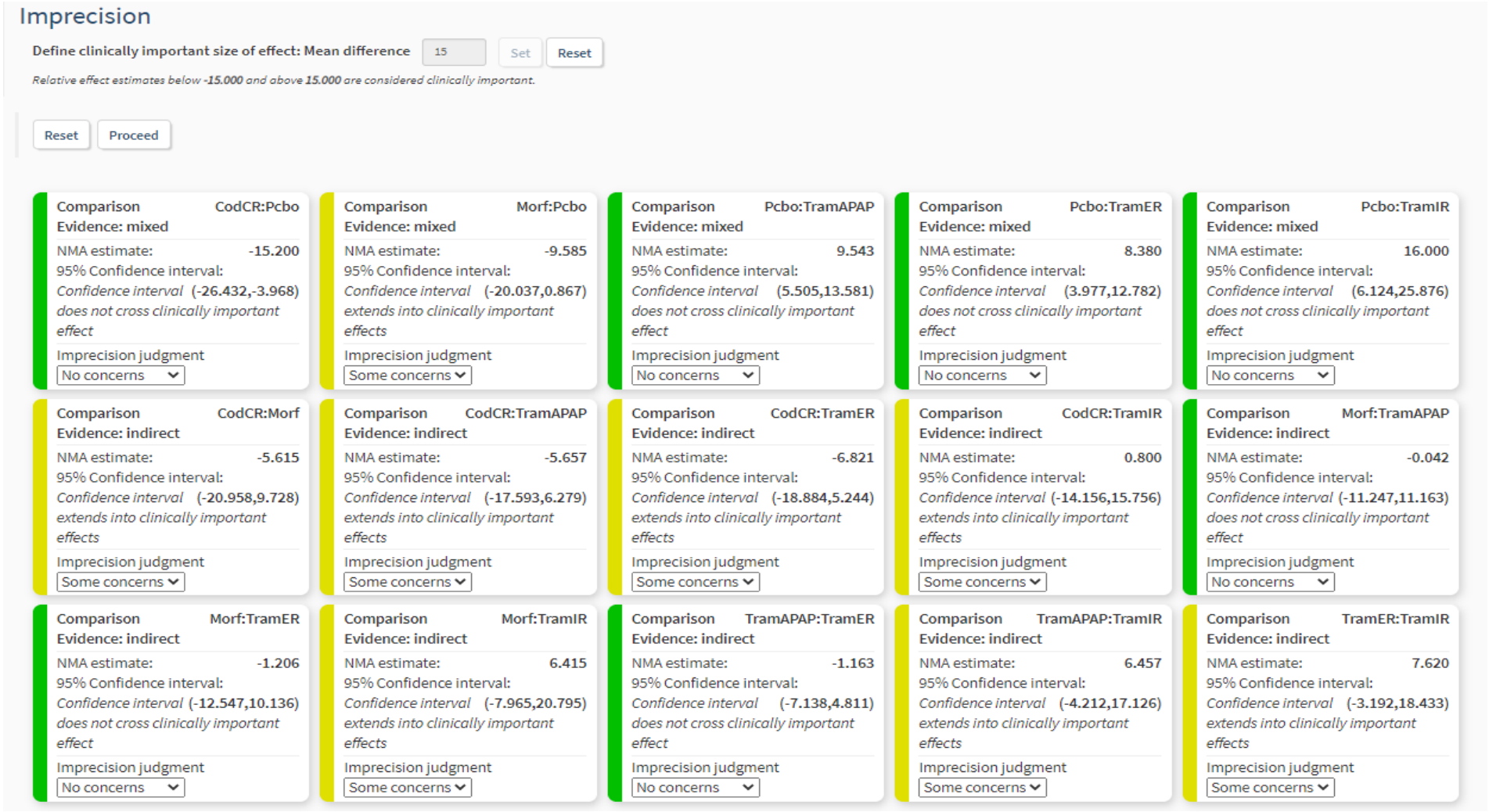
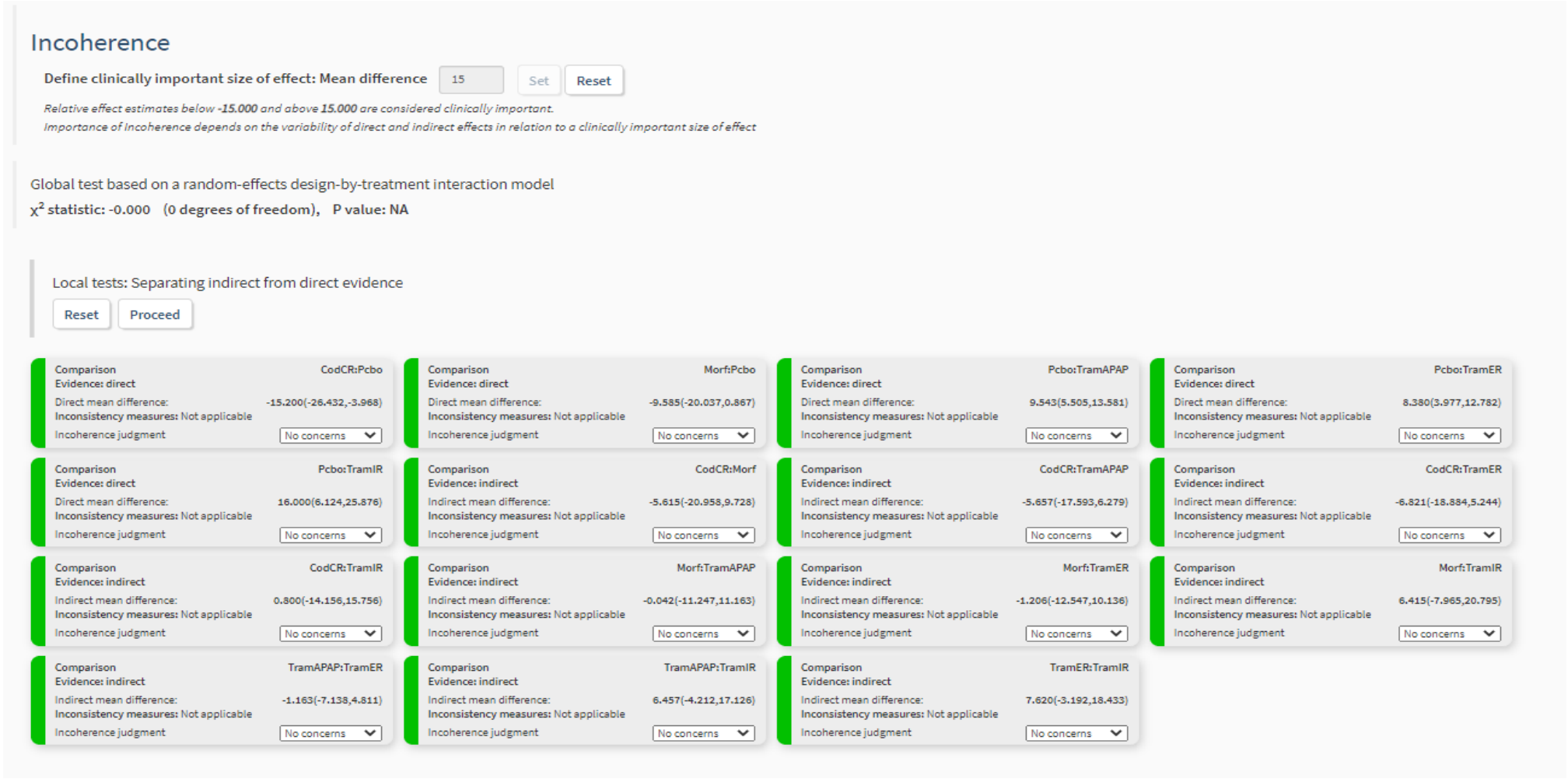


Figura 65. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.

Figura 66: **Incoerência** das comparações para o desfecho dor (mensurado por EVA) em pacientes com dor musculoesquelética.



Resumo Final:

Cinema_dor vas_delta e final.MD.0802

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Moderate
Pcbo vs TramAPAP	4	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	4	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramIR	1	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Indirect evidence								
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Low
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low
TramER vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Low

APÊNDICE 2 – CINeMA Intensidade da dor (avaliado por qualquer escala)

Figura 67. **Viés dos estudos** para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética

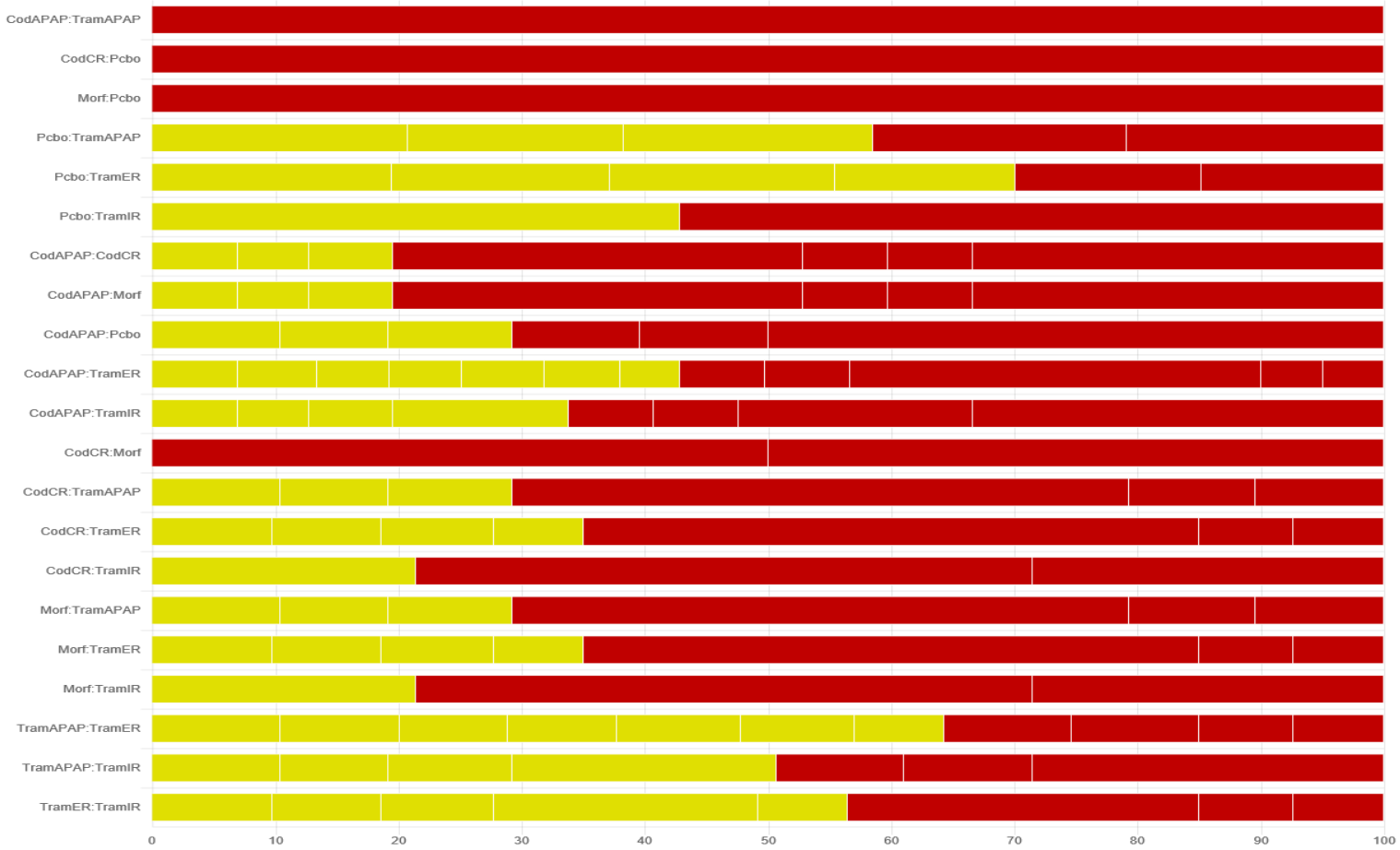


Figura 68. **Viés do relato** para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética.

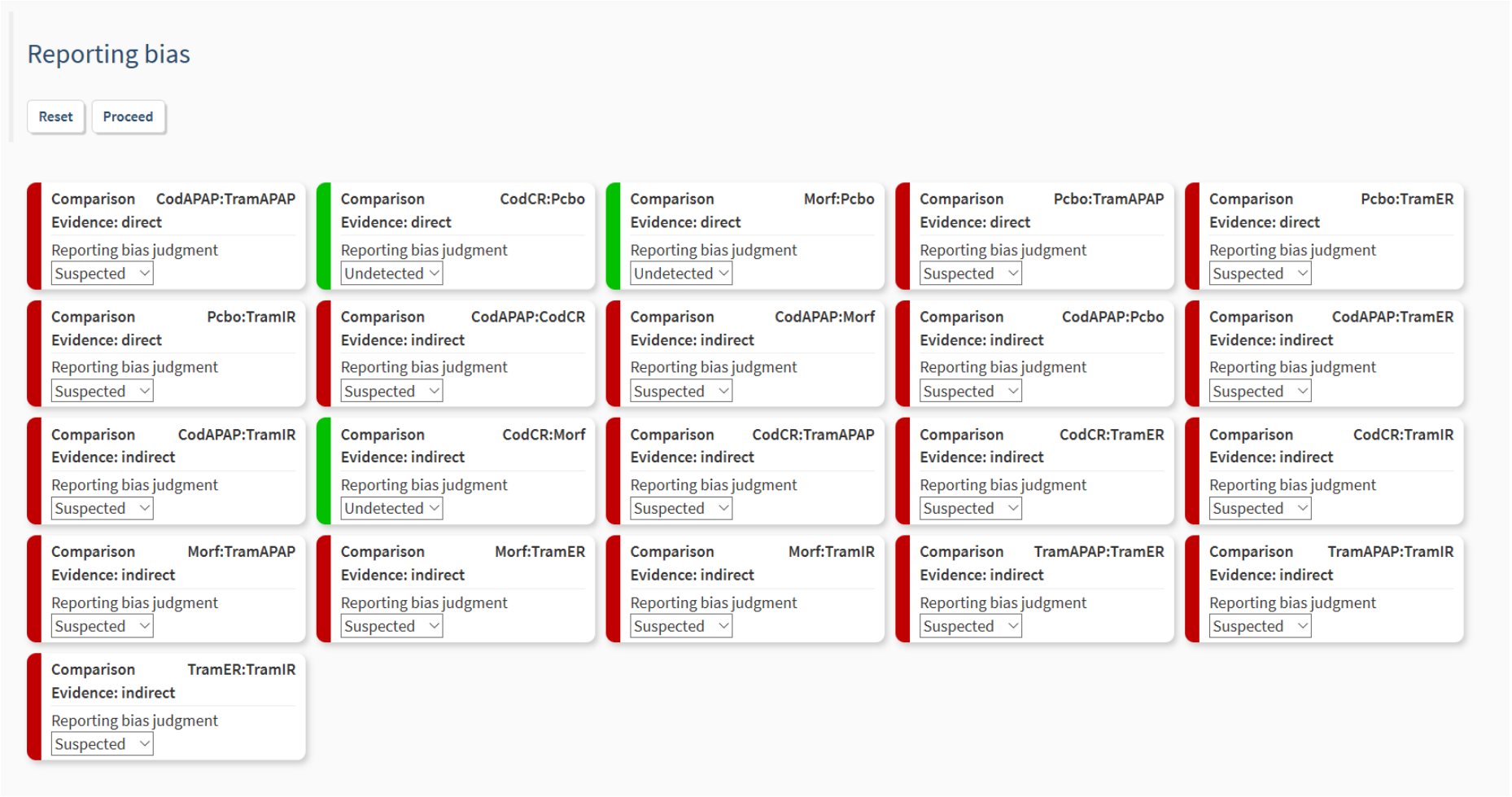


Figura 69. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética

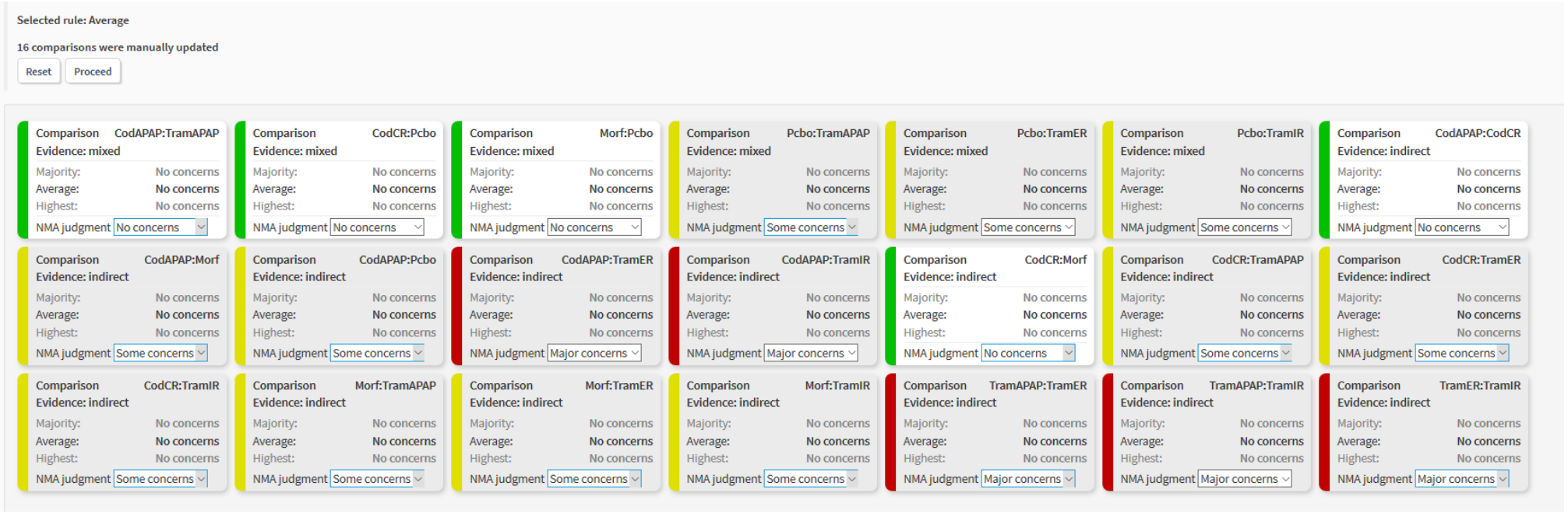


Figura 70. **Imprecisão** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética.

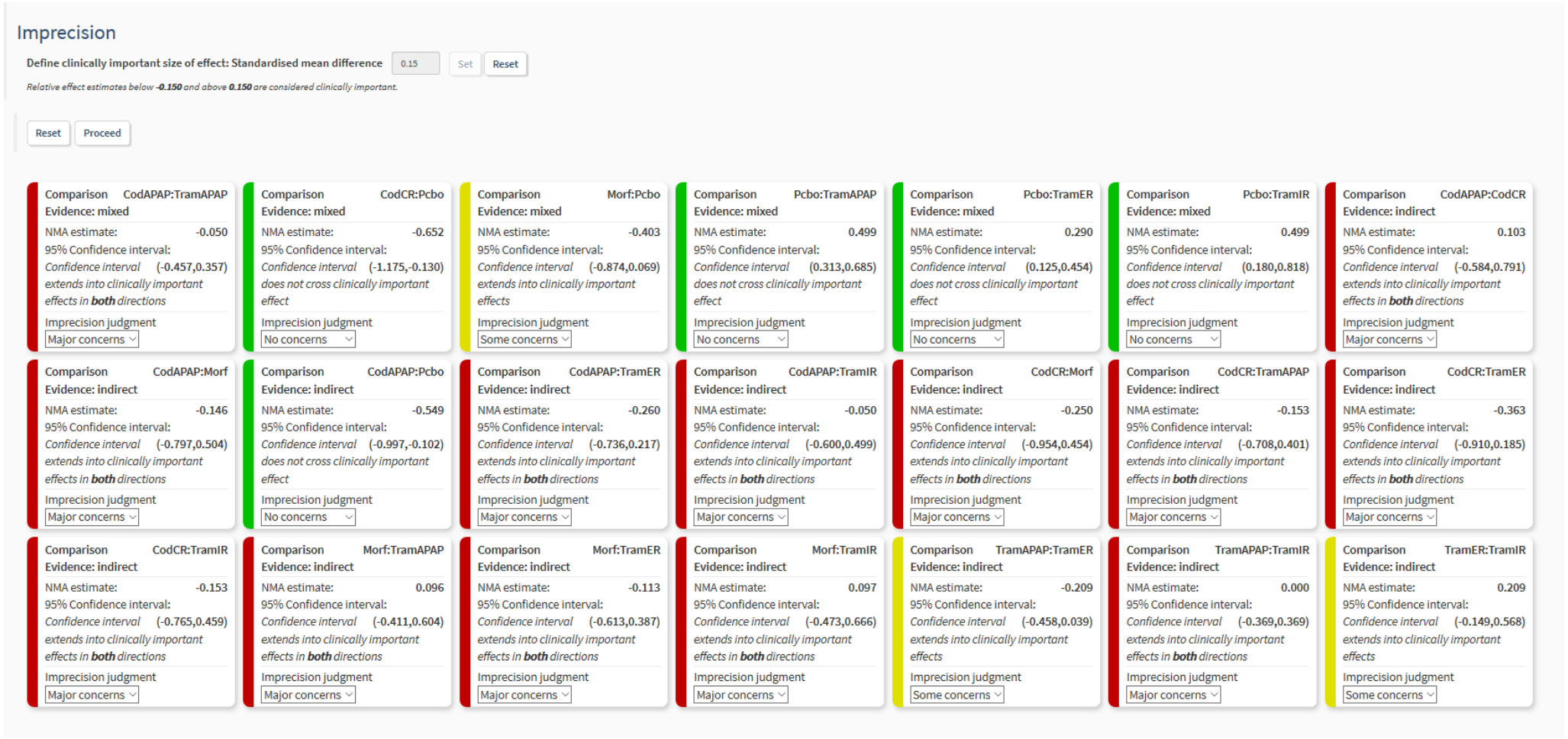


Figura 71: **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética.

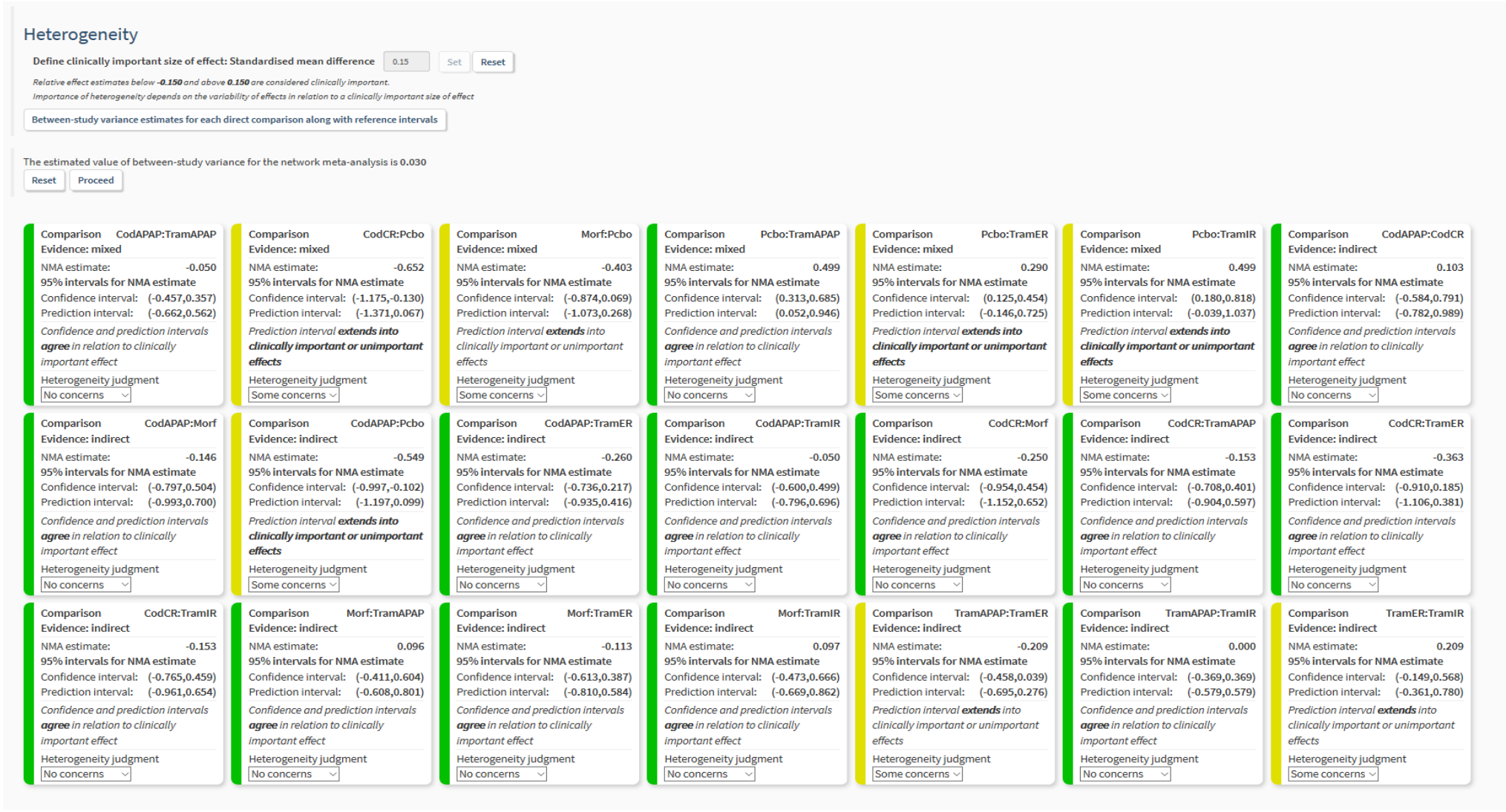
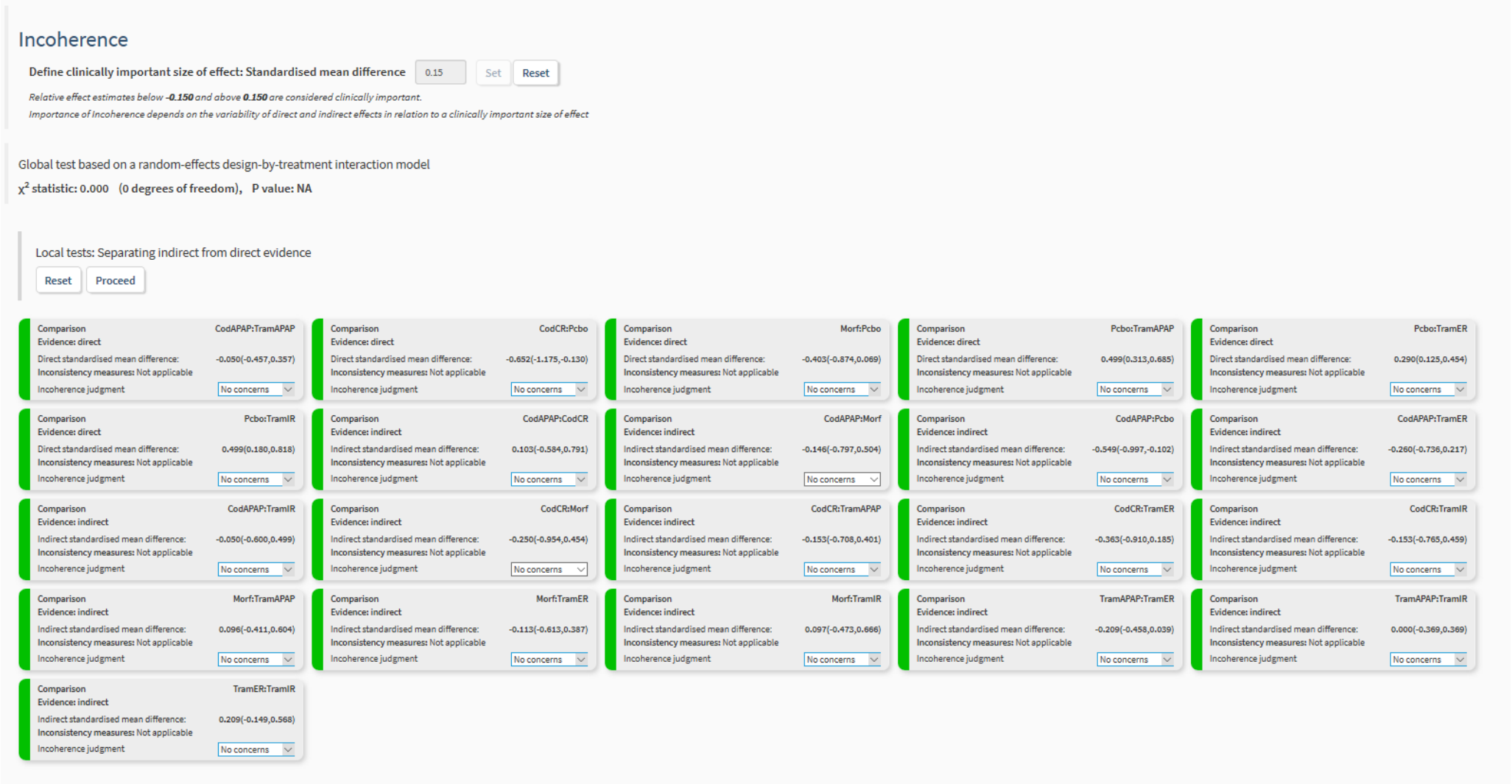


Figura 72. **Incoerência** das comparações para o desfecho dor (mensurado por qualquer escala) em pacientes com dor musculoesquelética.



Resumo Final:

Cinema_tds escalas dor

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate
Pcbo vs TramAPAP	5	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	6	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramIR	2	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
Indirect evidence								
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Morf	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramER vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Very low

APÊNDICE 3 – CINeMA Incapacidade física (avaliado por qualquer escala)

Figura 73. Viés dos estudos para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética

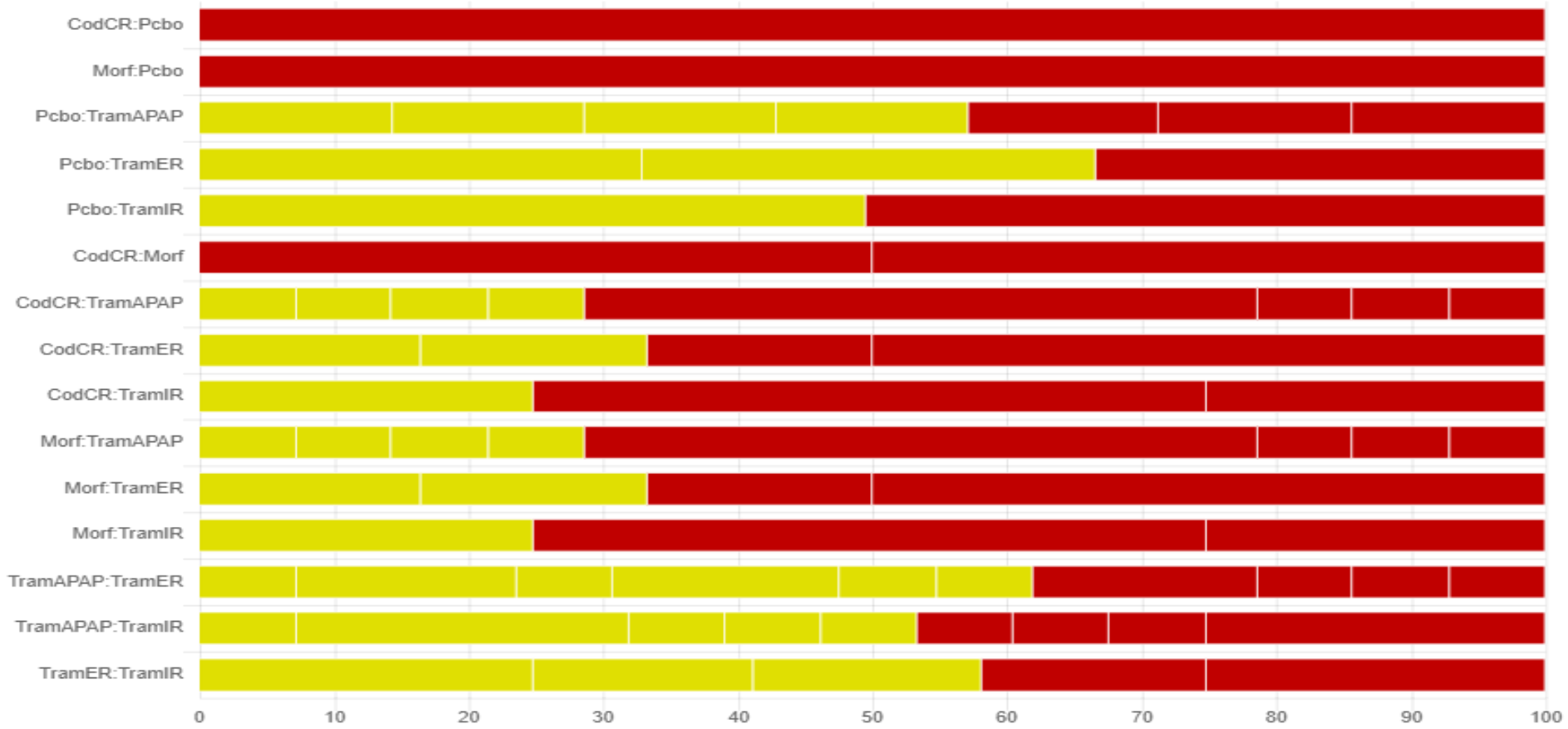


Figura 74. **Viés do relato** para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética.

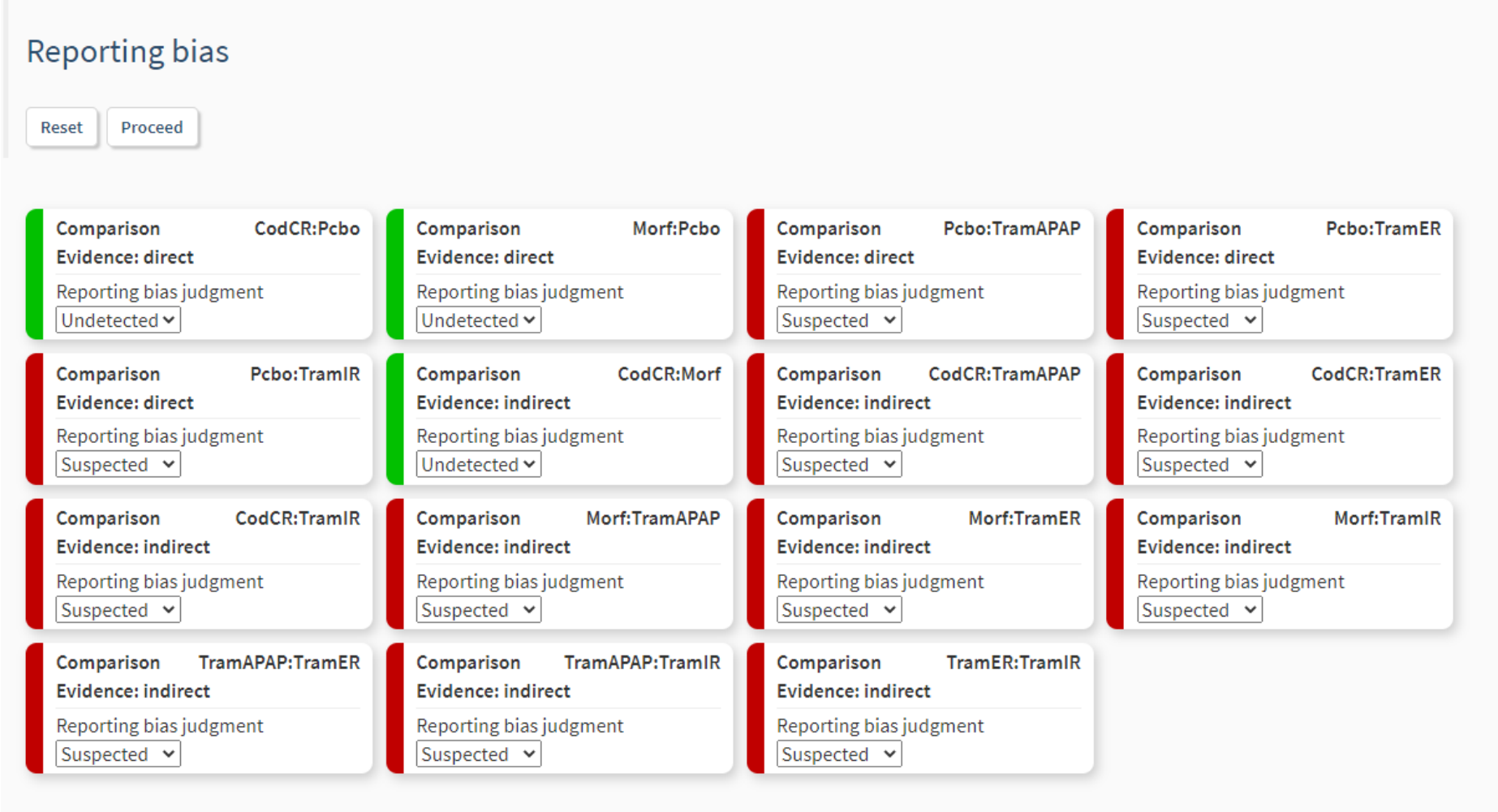


Figura 75. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética.

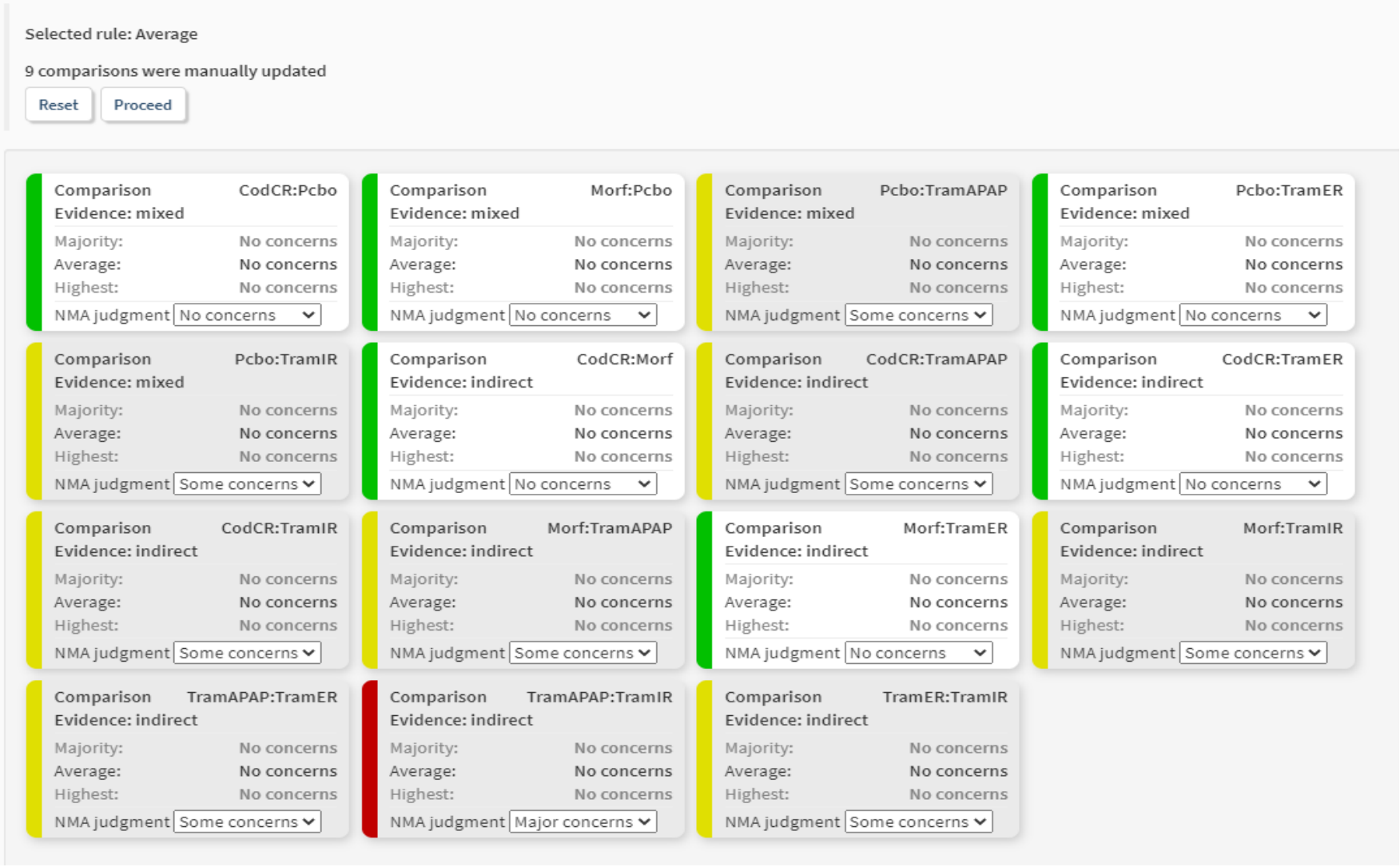


Figura 76. **Imprecisão** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética**.**

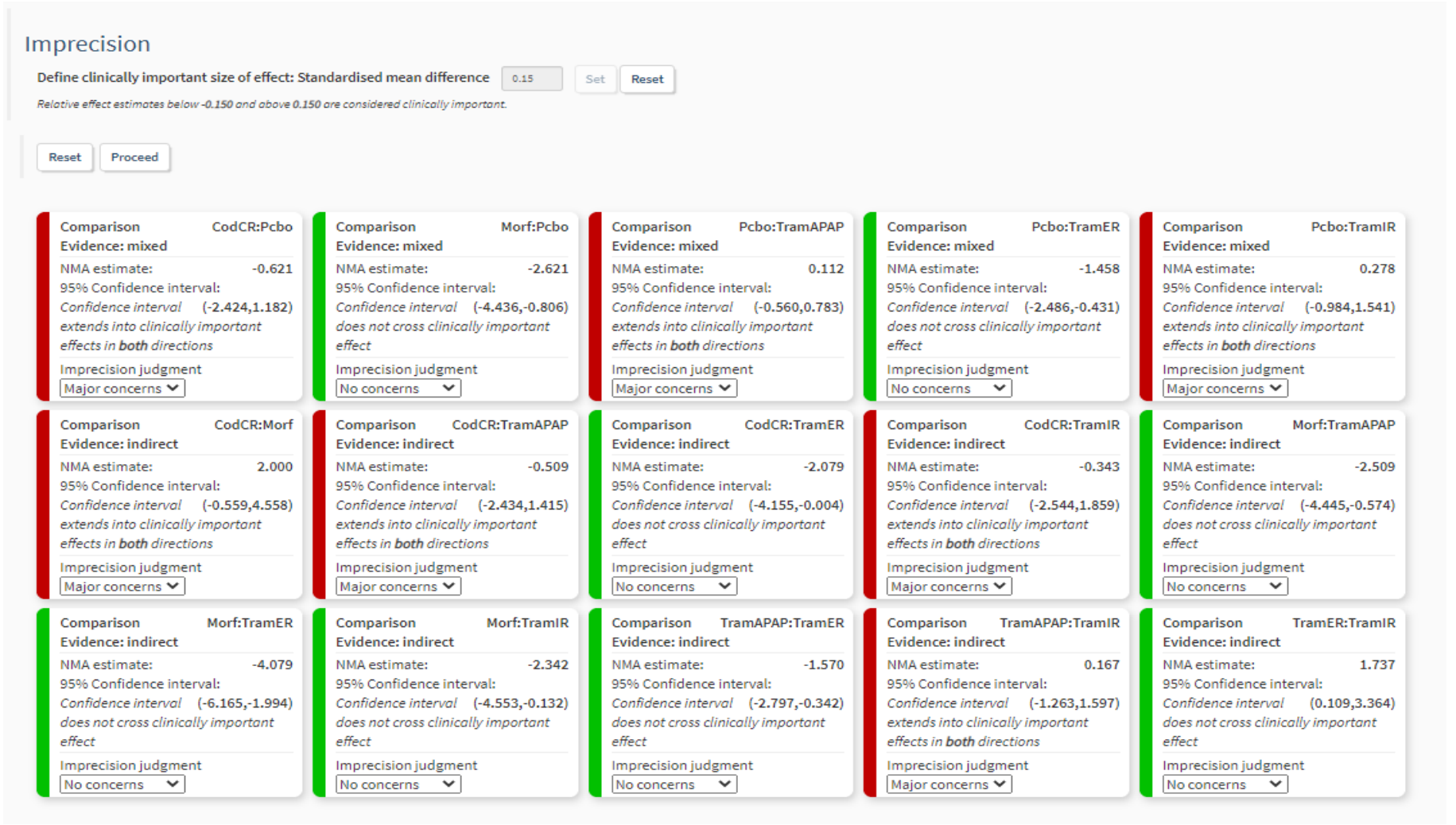


Figura 77. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética**.**

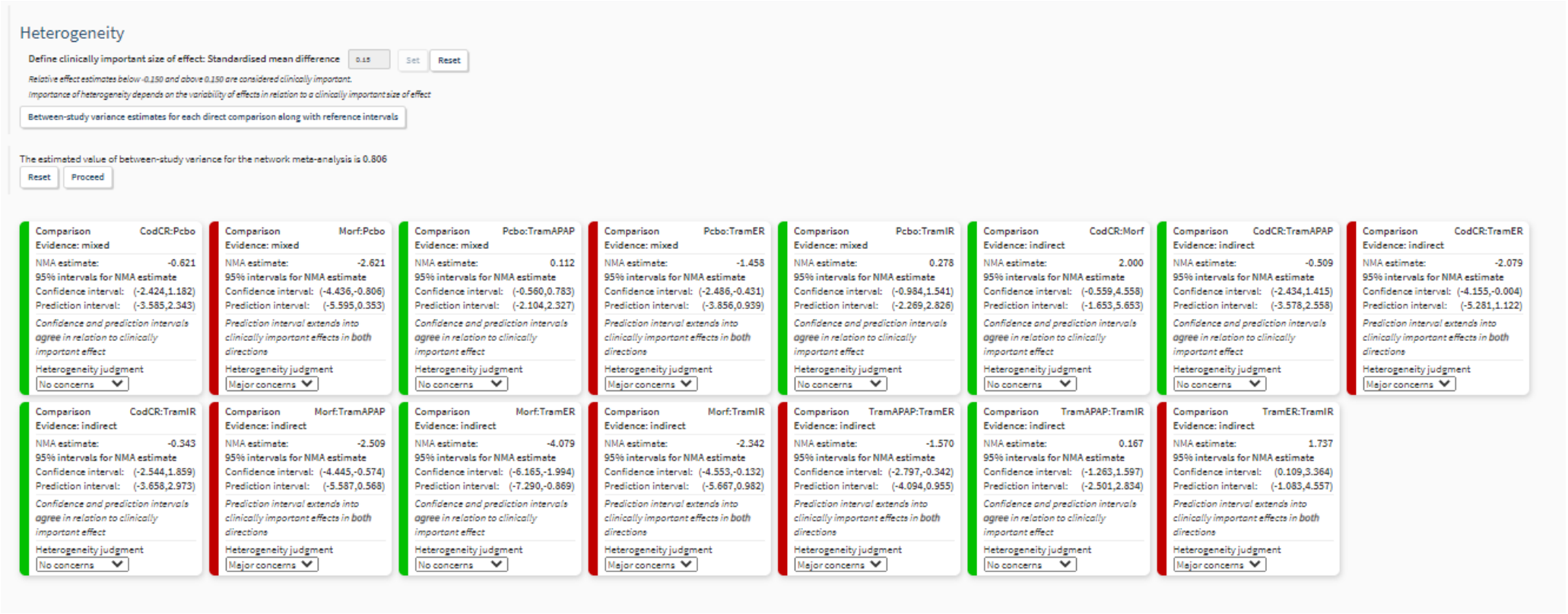
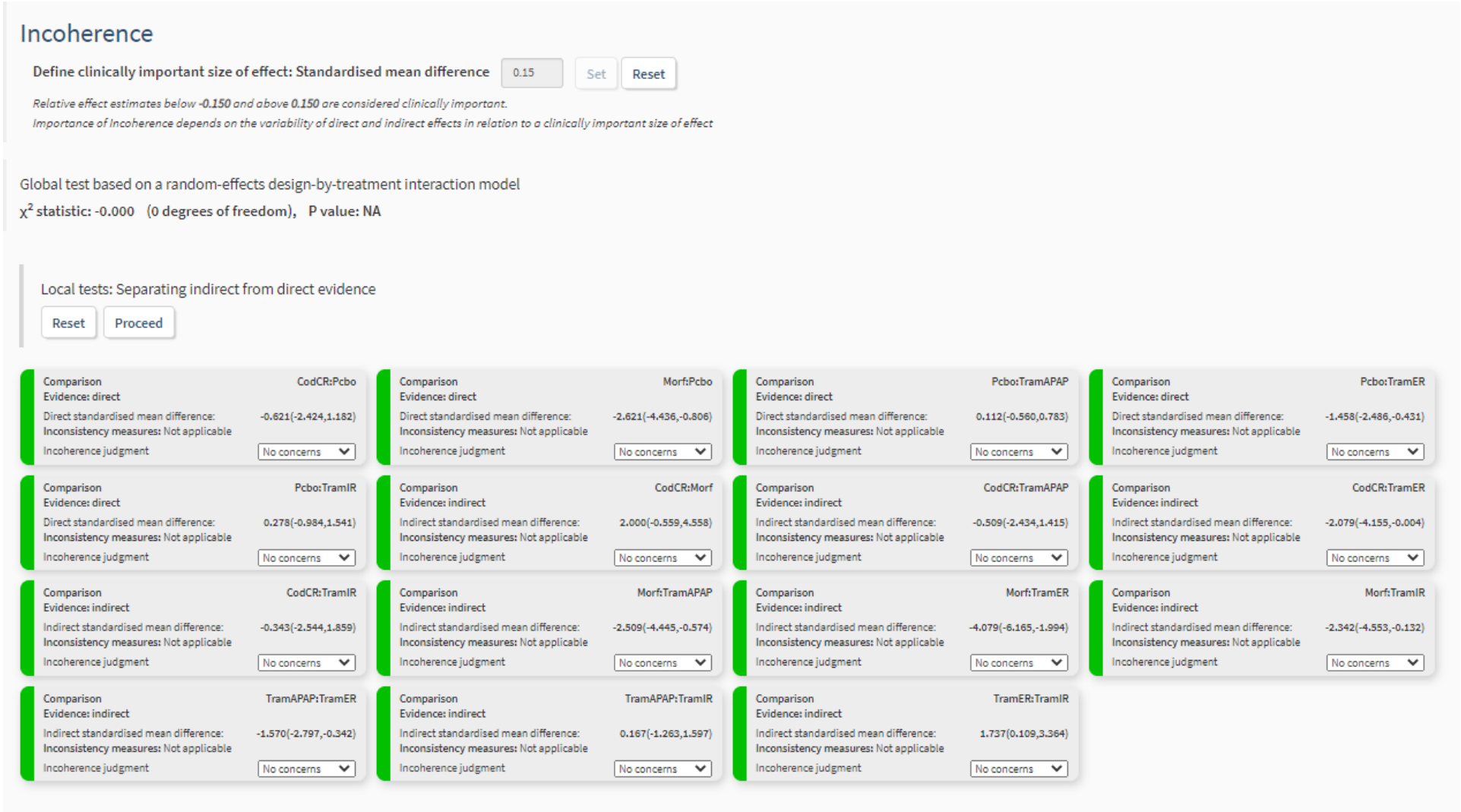


Figura 78. **Incoerência** das comparações para o desfecho incapacidade física em pacientes com dor musculoesquelética.



Resumo final:

Cinema_funcao fisica_delta e med final_escalas diferentesSMD0802

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
			Mixed evidence					
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramAPAP	7	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Pcbo vs TramER	3	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
Pcbo vs TramIR	2	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
			Indirect evidence					
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramER	--	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramER vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low

APÊNDICE 4 – CINEMA RIGIDEZ ARTICULAR (AVALIADO POR WOMAC RIGIDEZ)

Figura 79. **Viés dos estudos** para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética

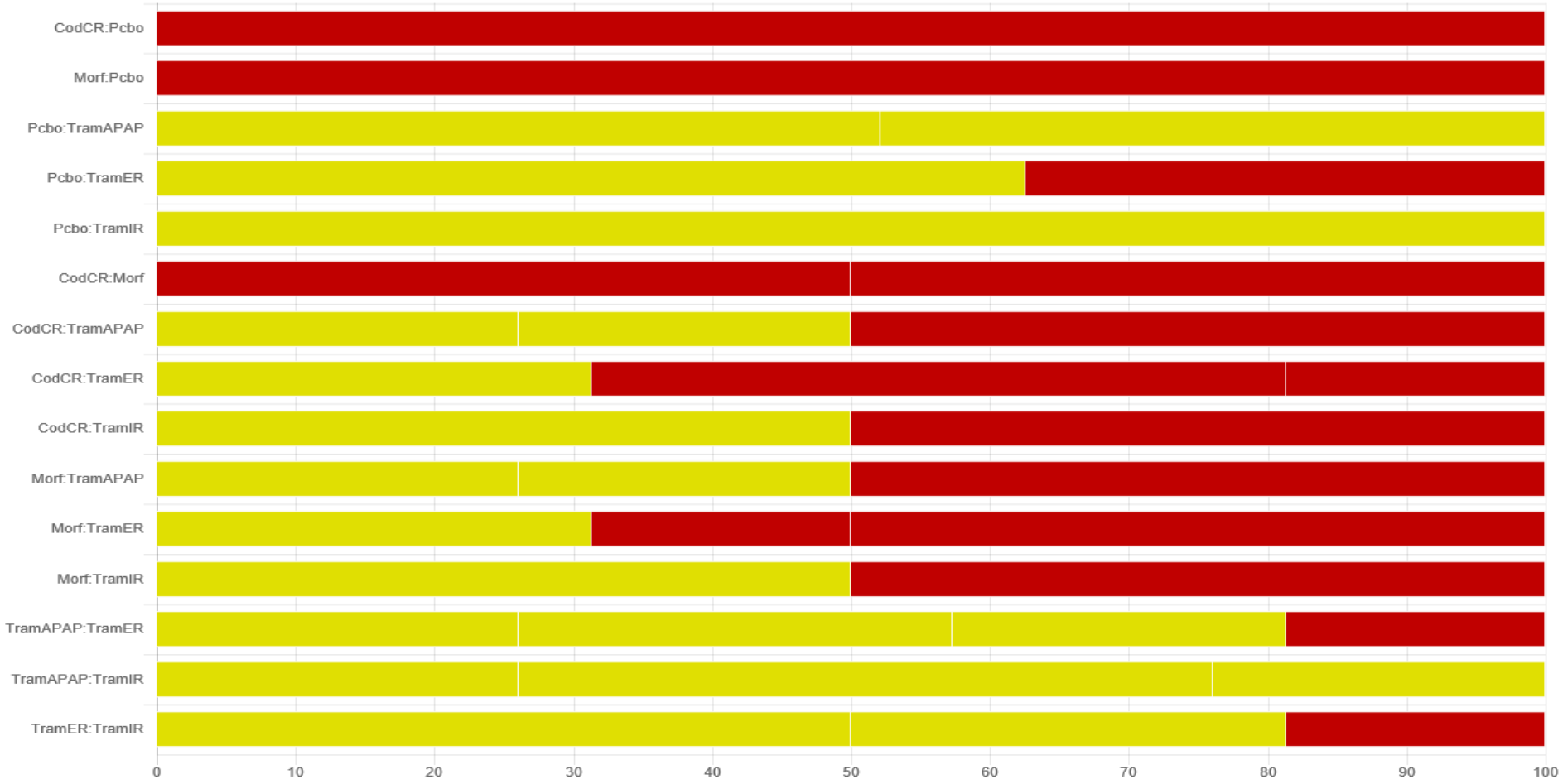


Figura 80. **Viés do relato** para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética

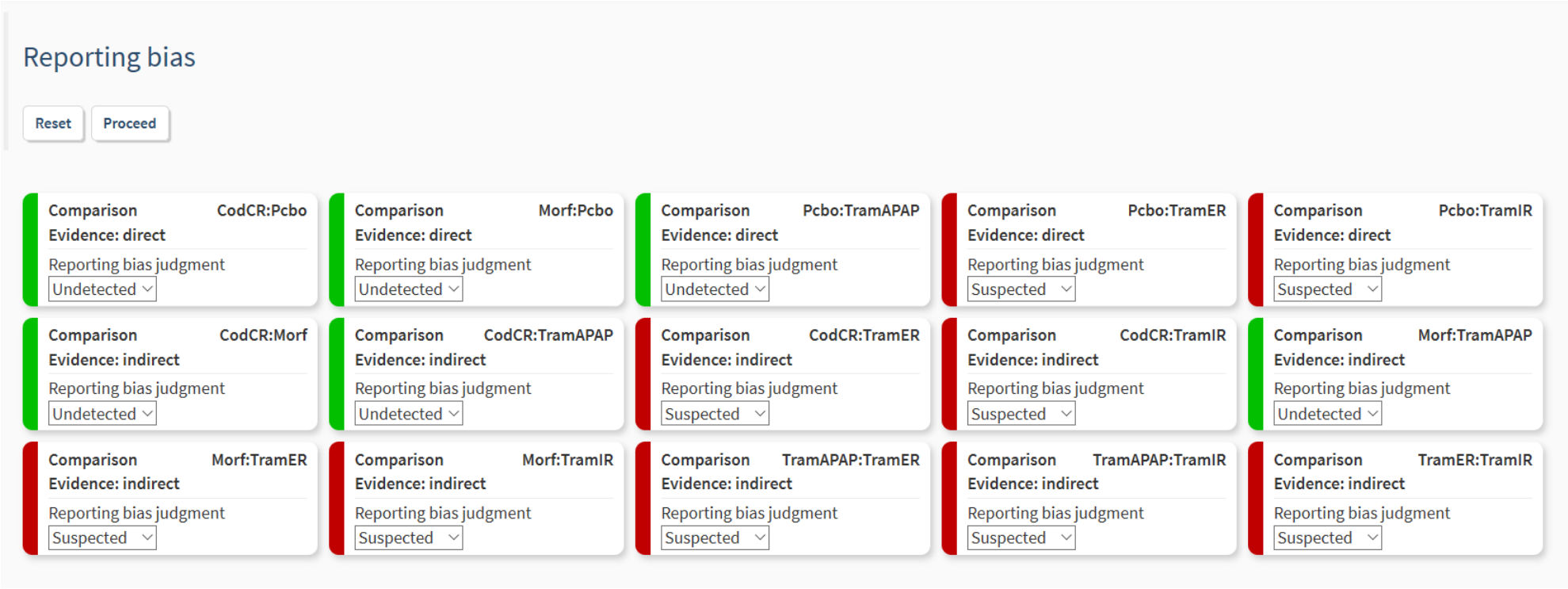


Figura 81**. Evidência indireta** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética

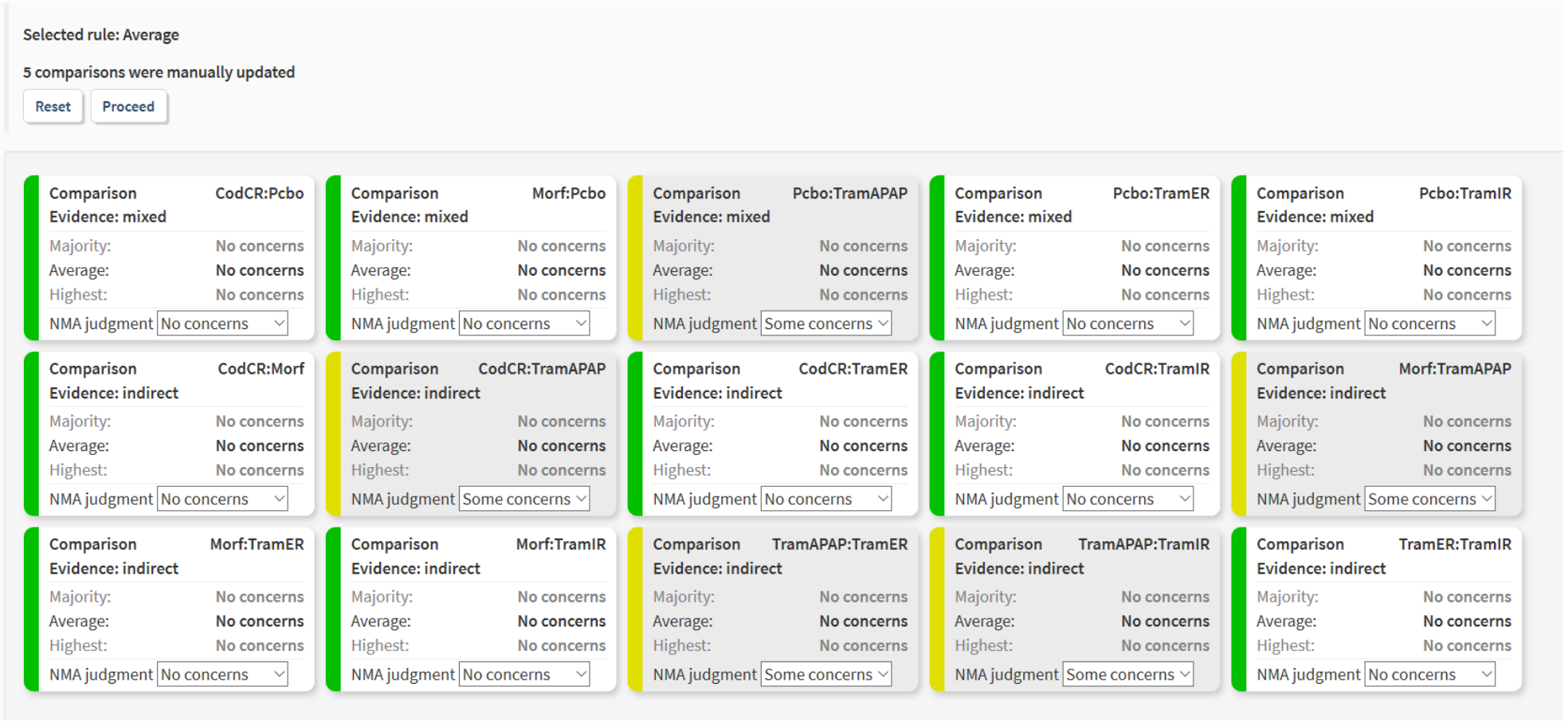


Figura 82. **Imprecisão** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética

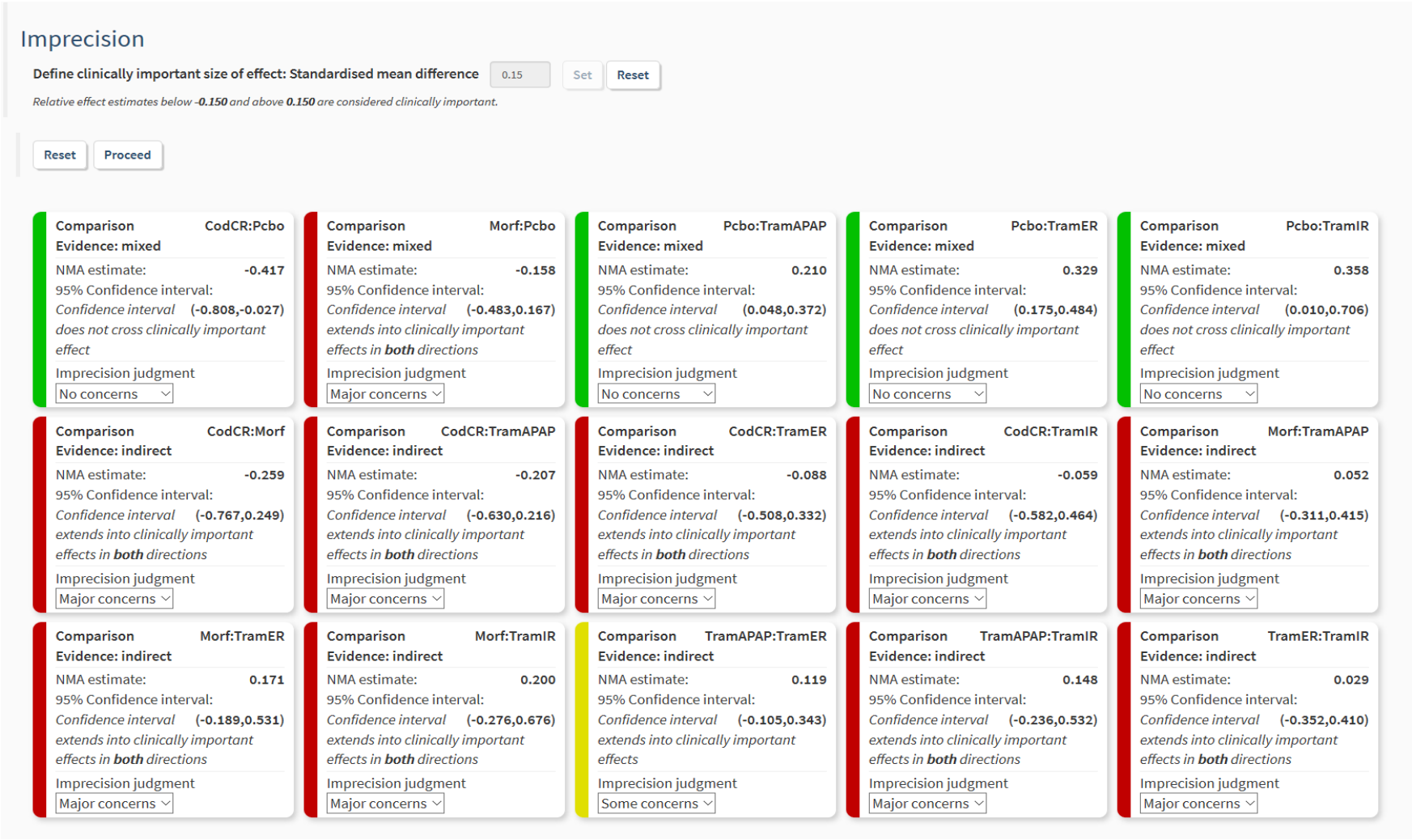


Figura 83. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética.

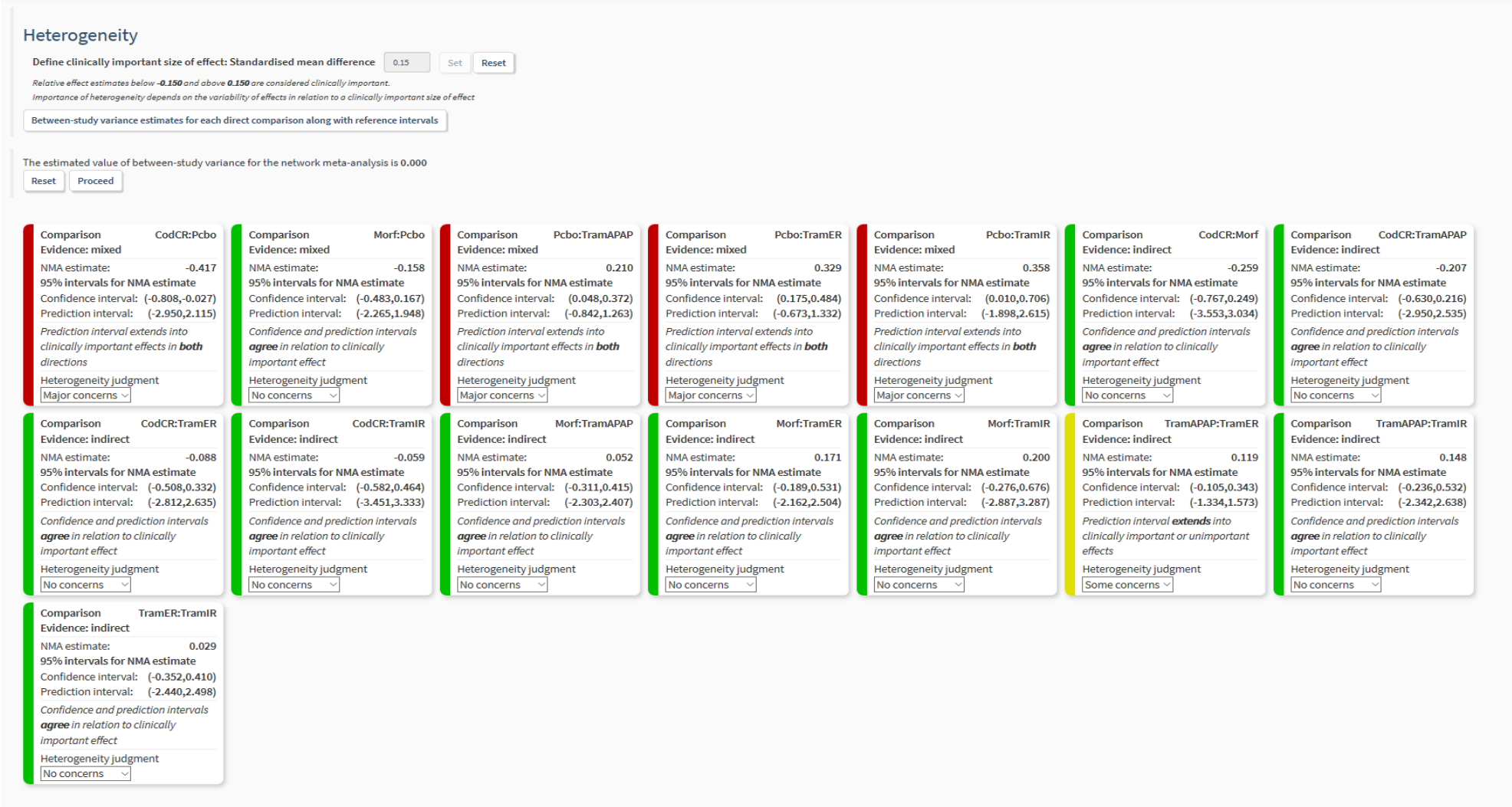
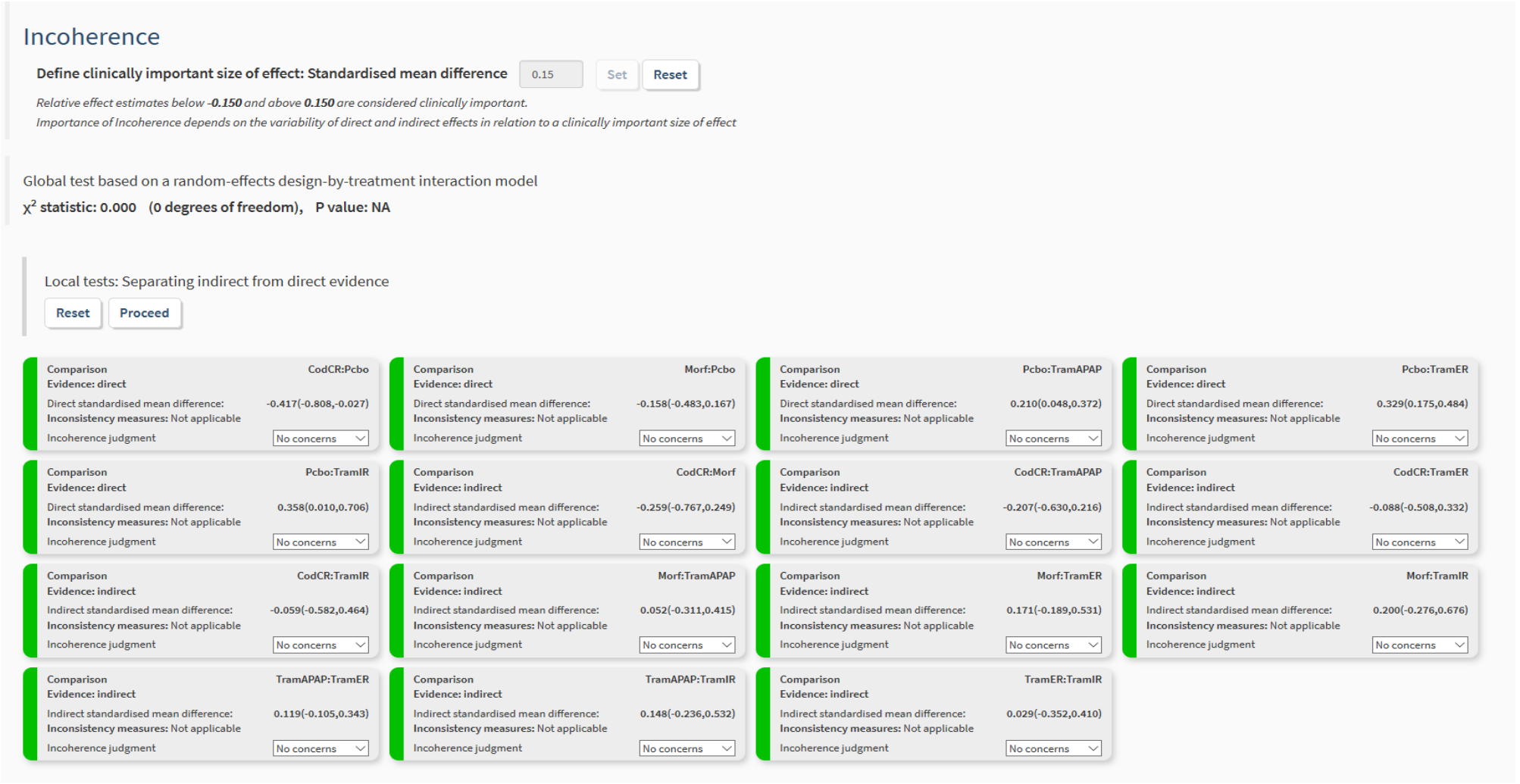


Figura 84. **Incoerência** das comparações para o desfecho rigidez articular em pacientes com dor musculoesquelética.



Resumo Final:

Cinema_rigidez

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
			Mixed evidence					
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramAPAP	2	Some concerns	Undetected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	2	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
Pcbo vs TramIR	1	Some concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
			Indirect evidence					
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	Undetected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Morf vs TramER	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Some concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramER vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low

APÊNDICE 5 – CINeMA Incidência de Eventos adversos gerais

Figura 85. **Viés dos estudos** para o desfecho Eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética.

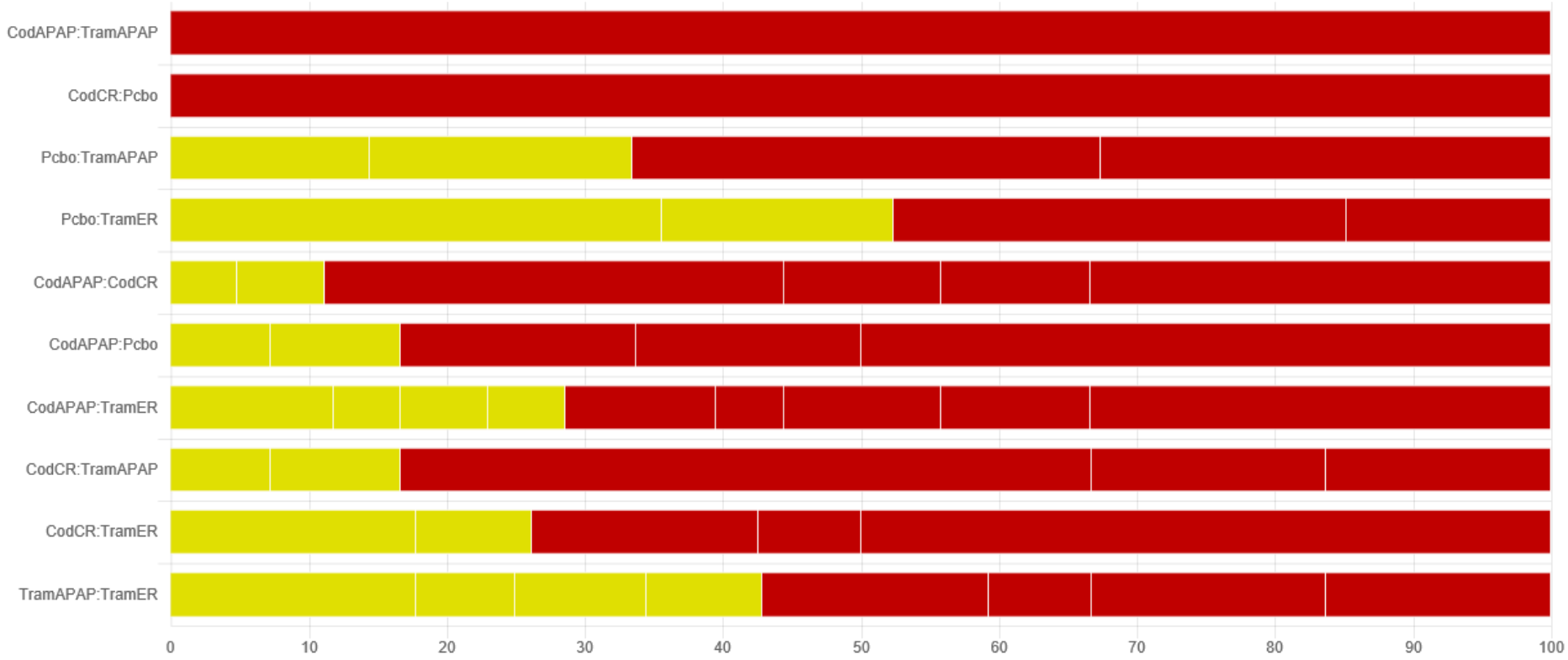


Figura 86. **Viés do relato** para o desfecho Eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética**.**

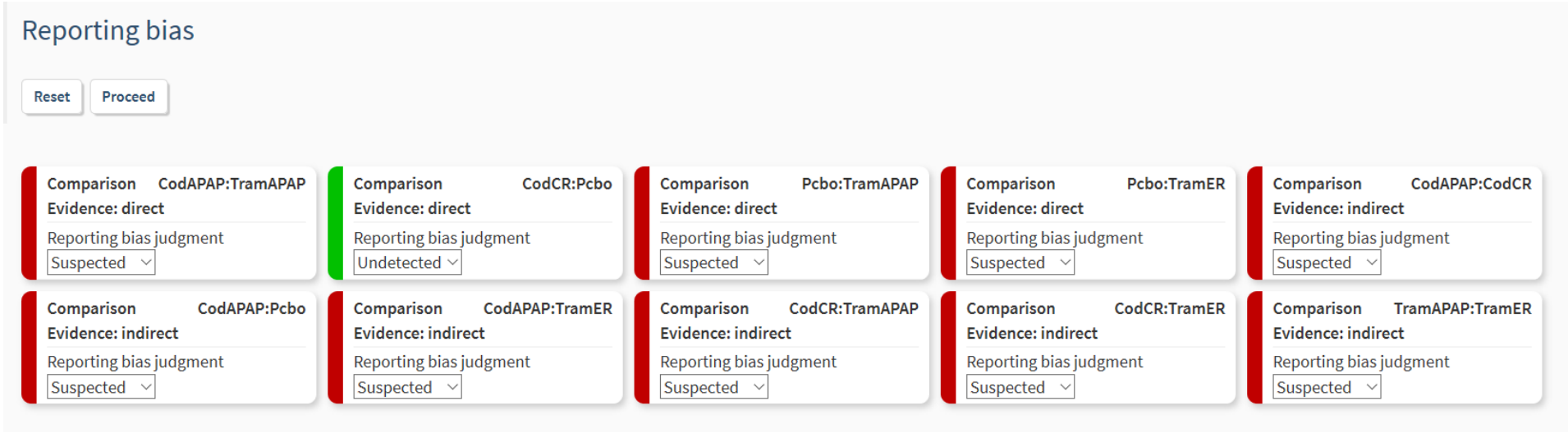


Figura 87. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética.

Figura 88**. Imprecisão** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética.

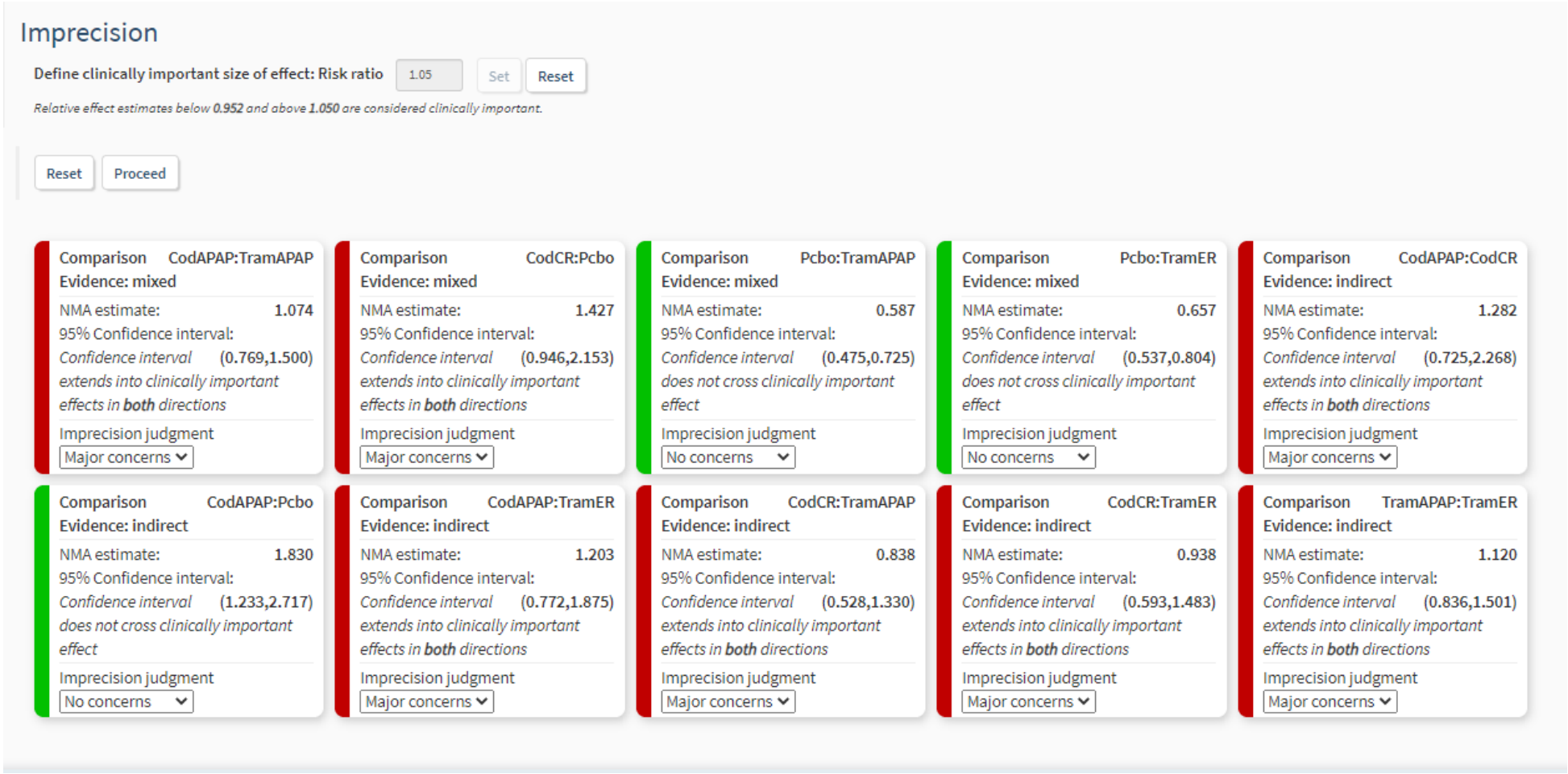


Figura 89. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética**.**

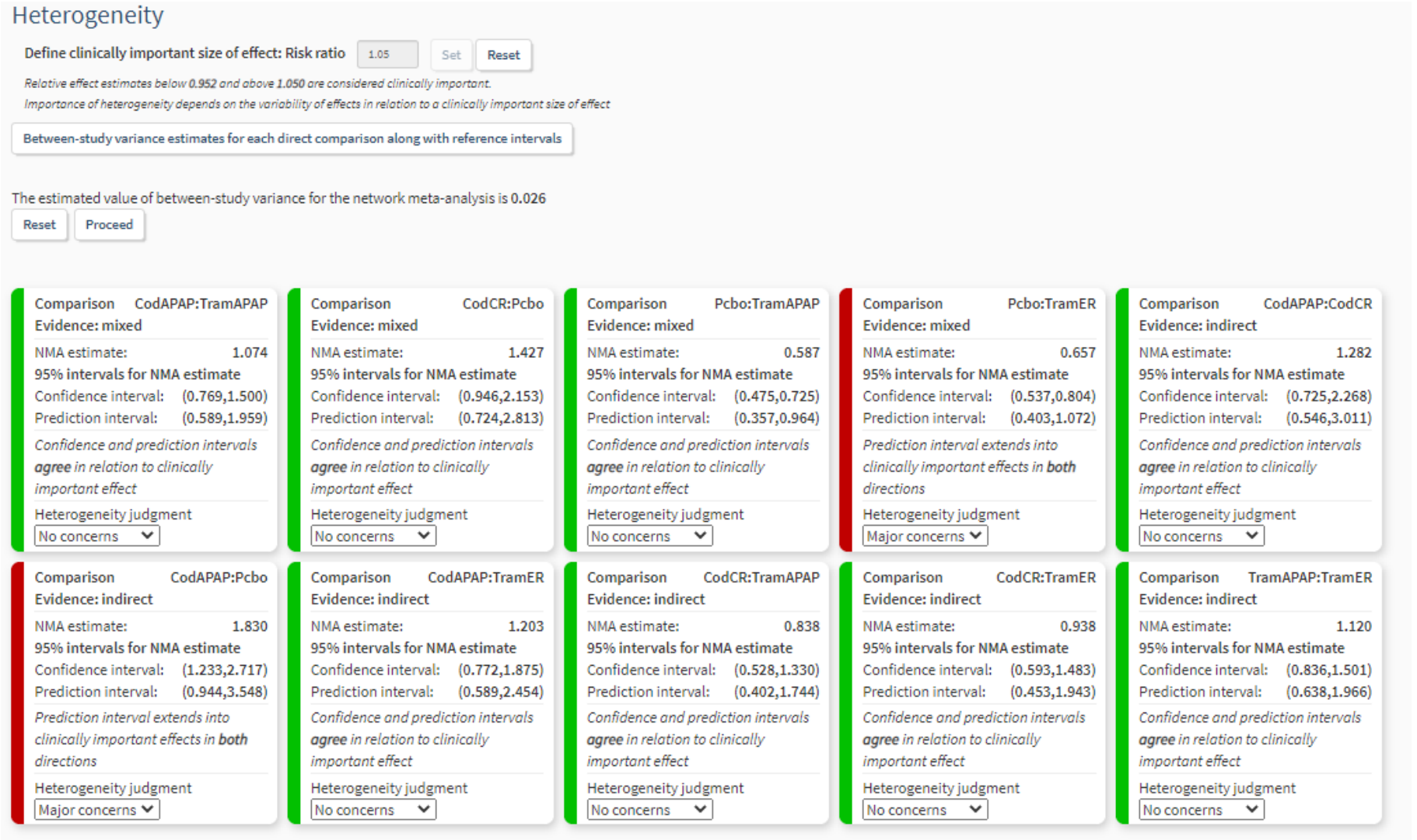
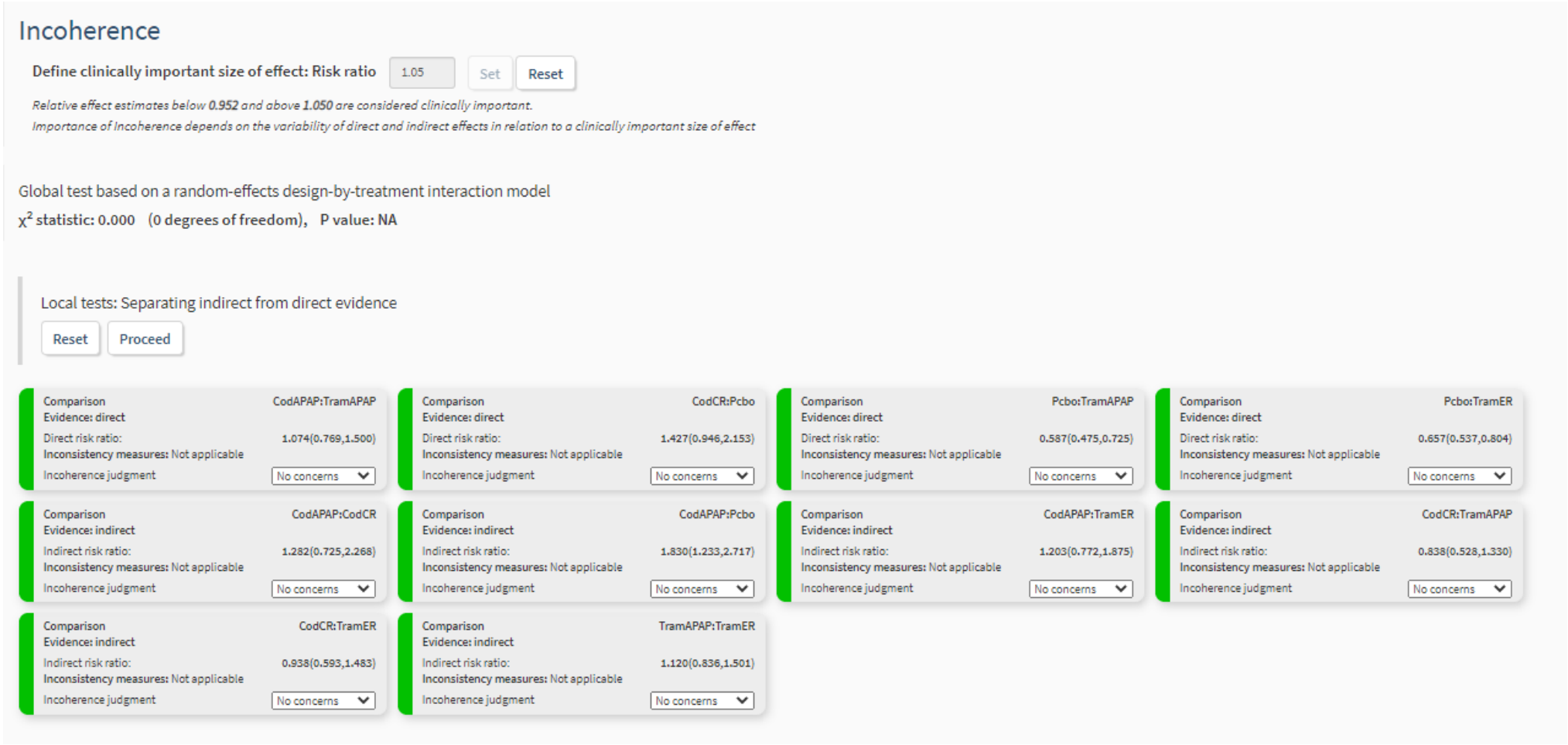


Figura 90. **Incoerência** das comparações para o desfecho eventos adversos gerais em pacientes com dor musculoesquelética.



Resumo Final:

Cinema_binary_segurancaEA gerais0802

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
			Mixed evidence					
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramAPAP	4	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	4	Some concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
			Indirect evidence					
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low

APÊNDICE 6 – CINEMA CONSTIPAÇÃO

Figura 91. **Viés dos estudos** para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética.

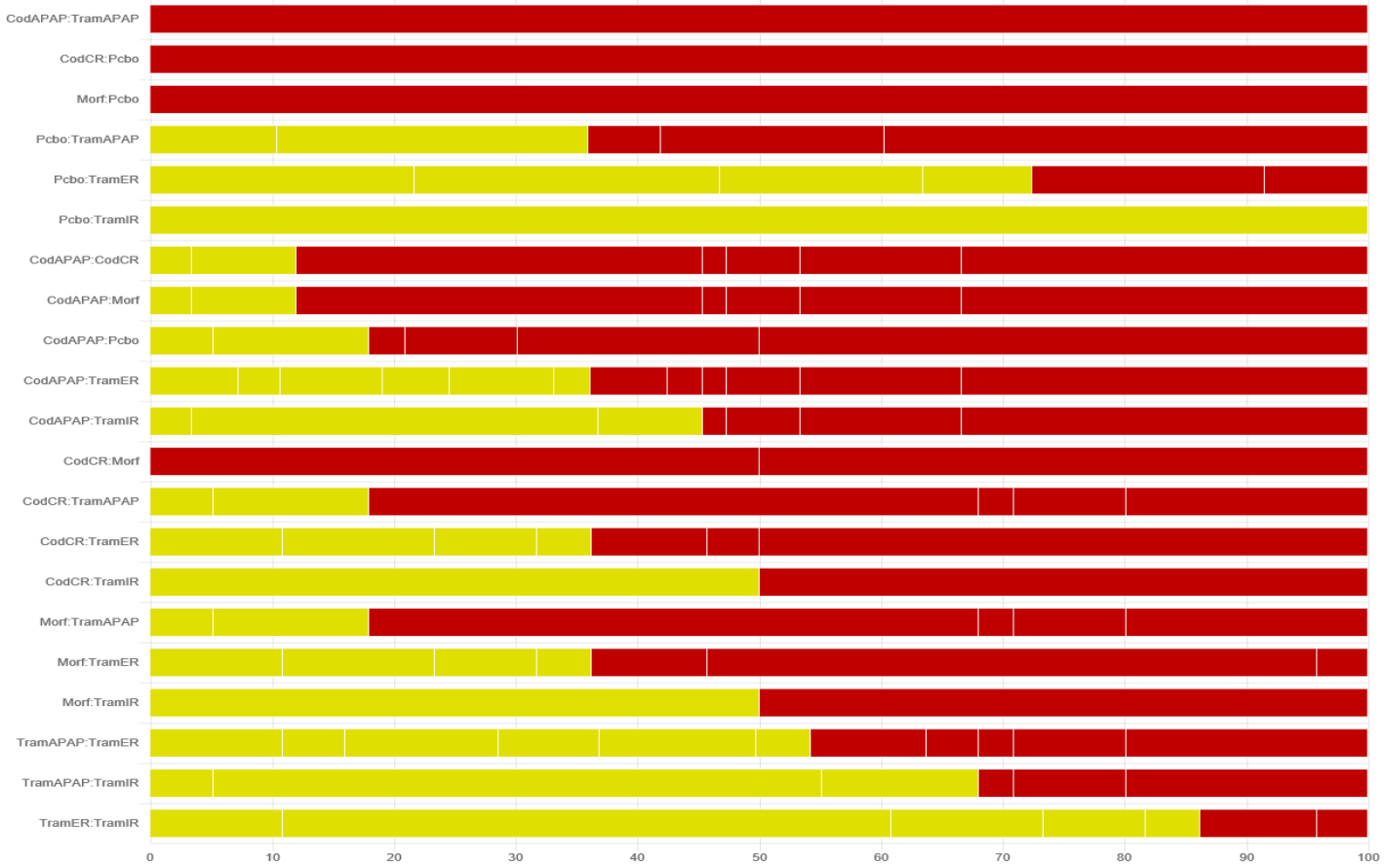


Figura 92. **Viés do relato** para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética

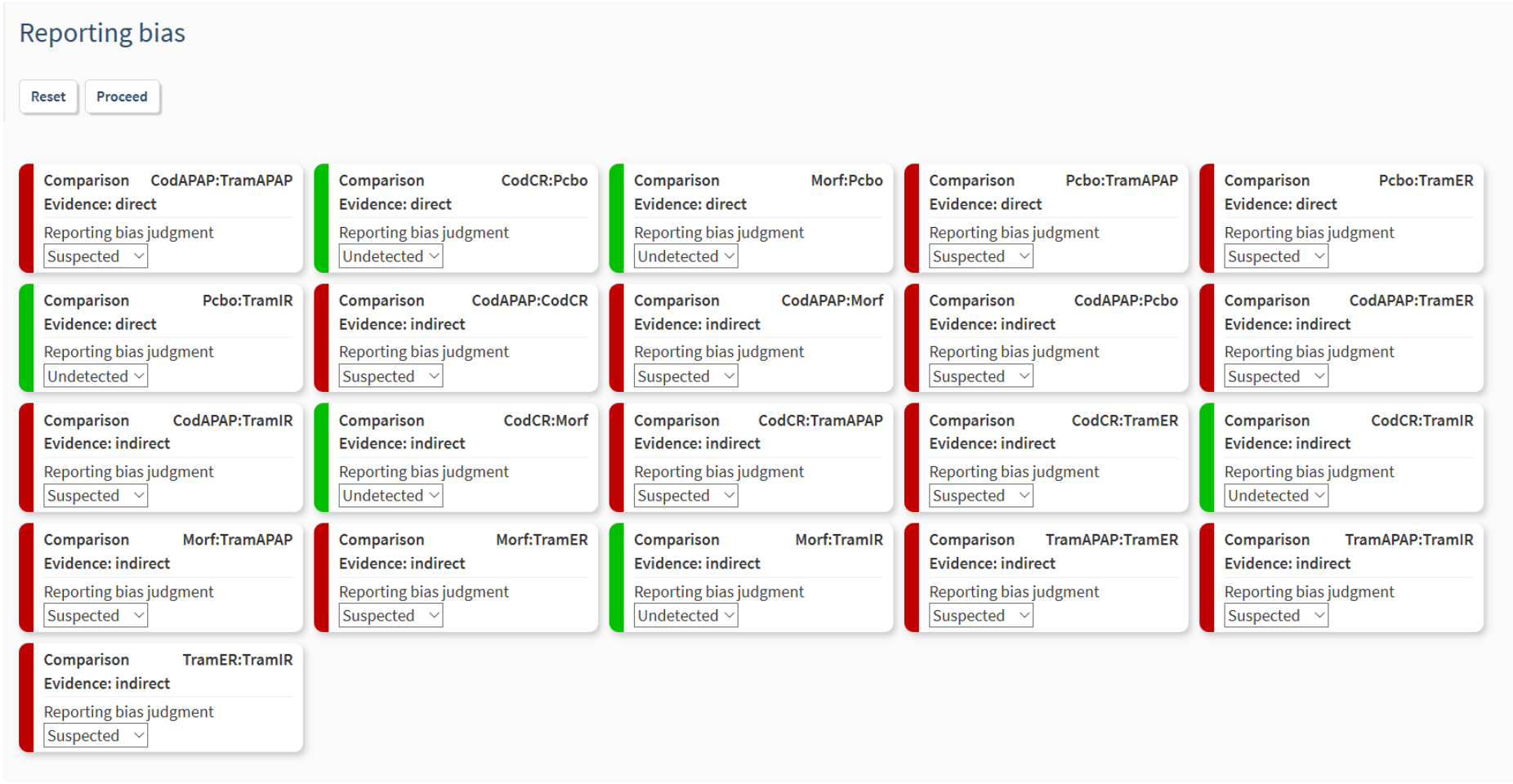


Figura 93. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética.

Figura 94. **Imprecisão** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética.

Figura 95. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética

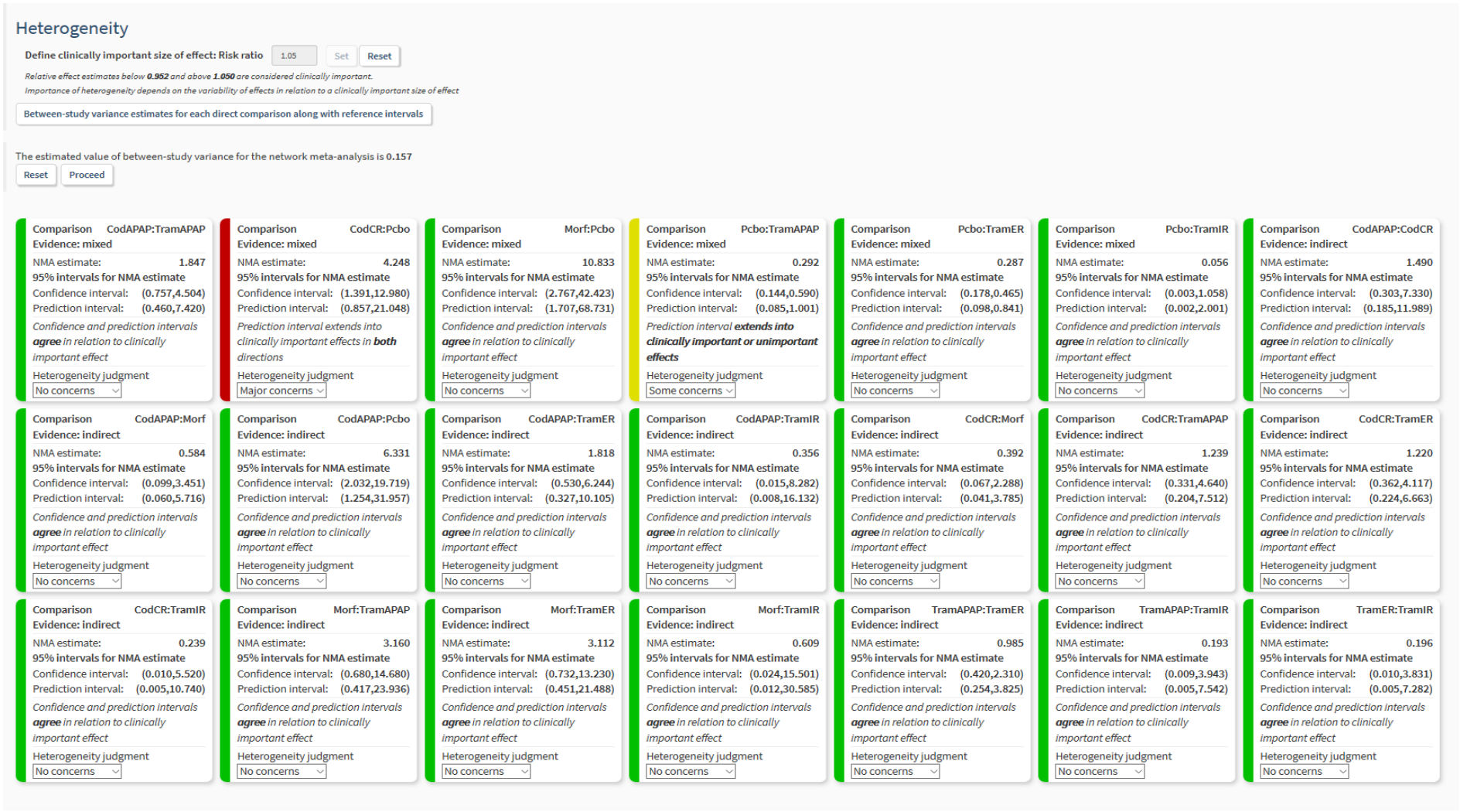
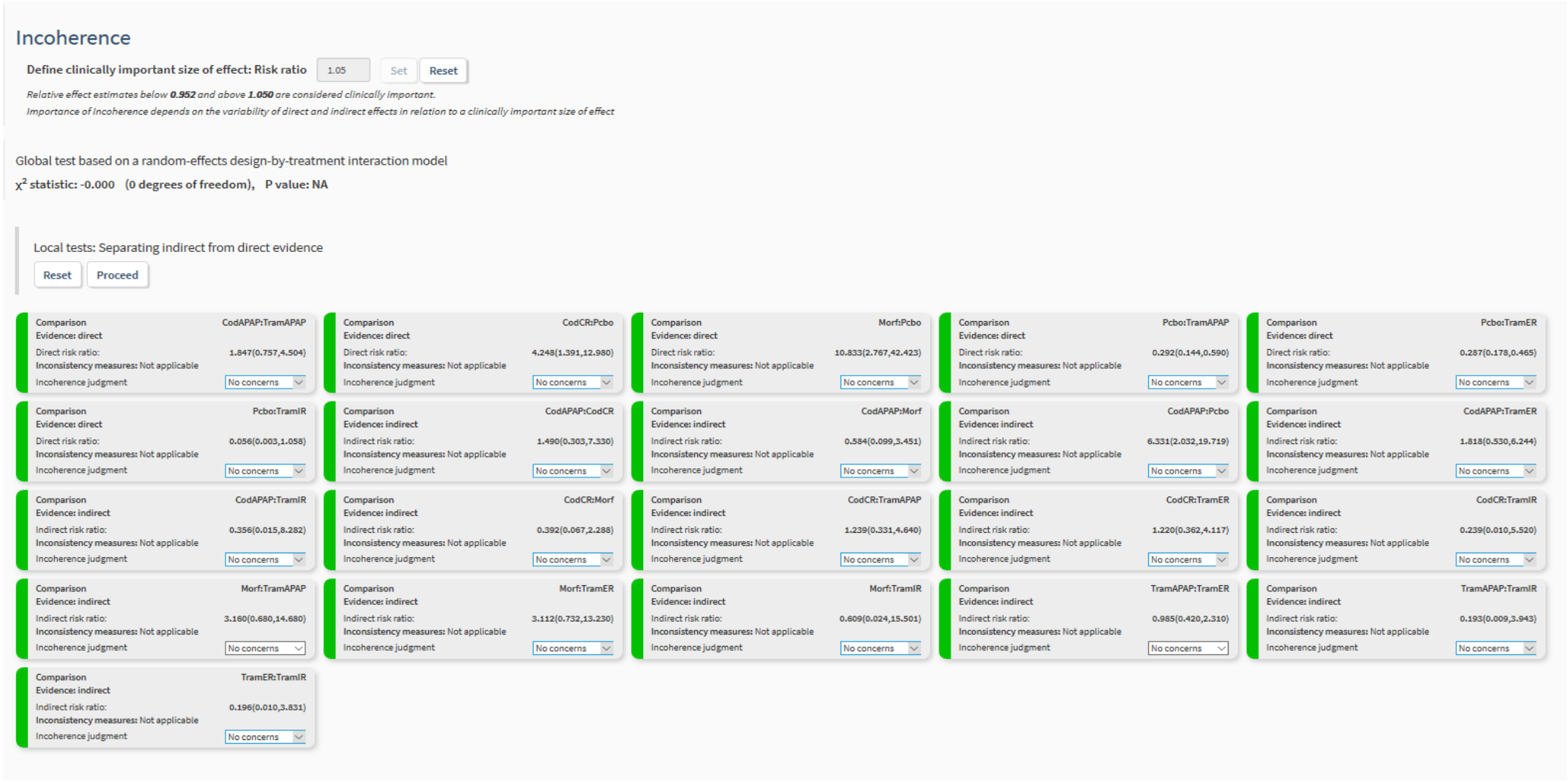


Figura 96. **Incoerência** das comparações para o desfecho constipação em pacientes com dor musculoesquelética



Resumo Final:

Cinema_binary_segurancaEAconstipacao0802 - Copia

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
				Mixed evidence				
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
Morf vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Moderate
Pcbo vs TramAPAP	5	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	6	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramIR	1	Some concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
				Indirect evidence				
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Morf	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs Morf	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
Morf vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
Morf vs TramIR	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramER vs TramIR	--	Some concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low

Figura 97. **Viés dos estudos** para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética.

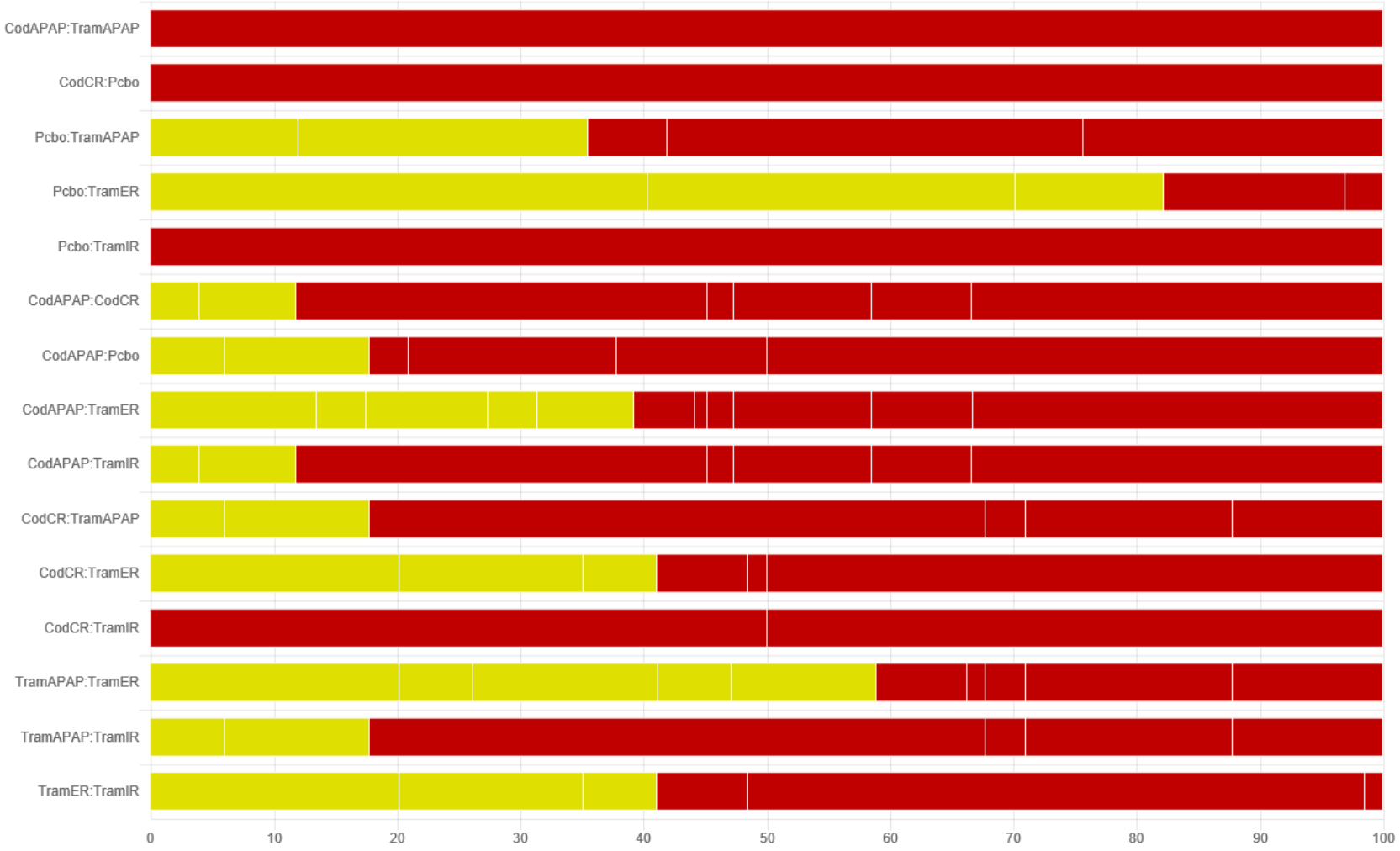


Figura 98. **Viés do relato** para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética.

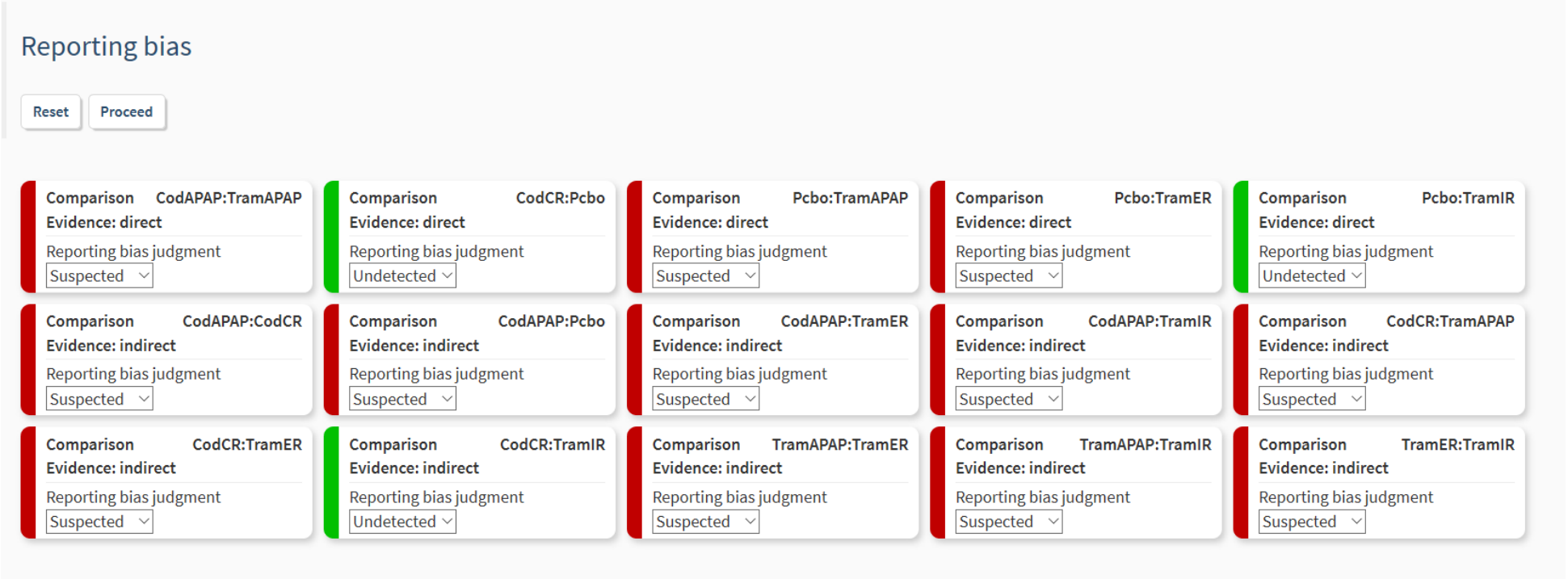


Figura 99. **Evidência indireta** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética.

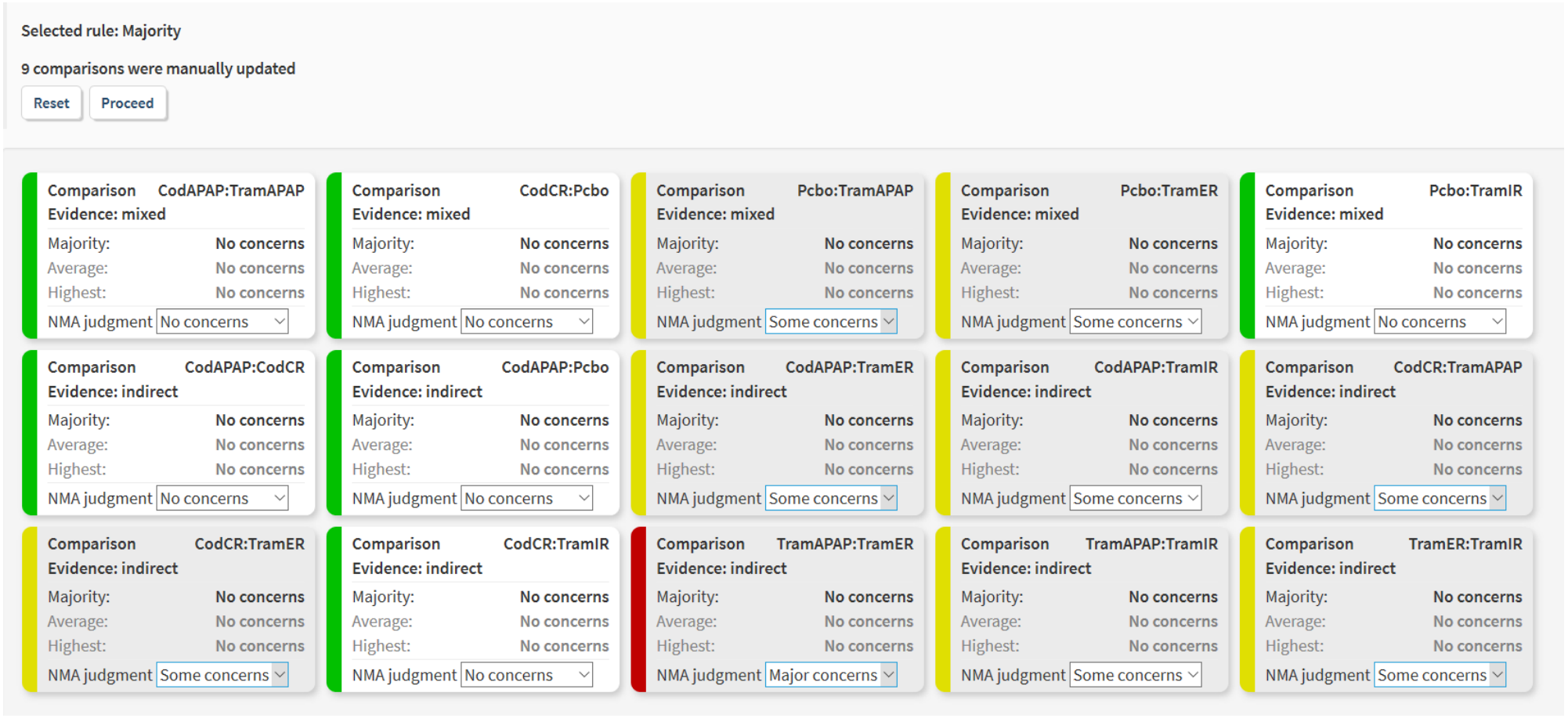


Figura 100. **Imprecisão** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética.

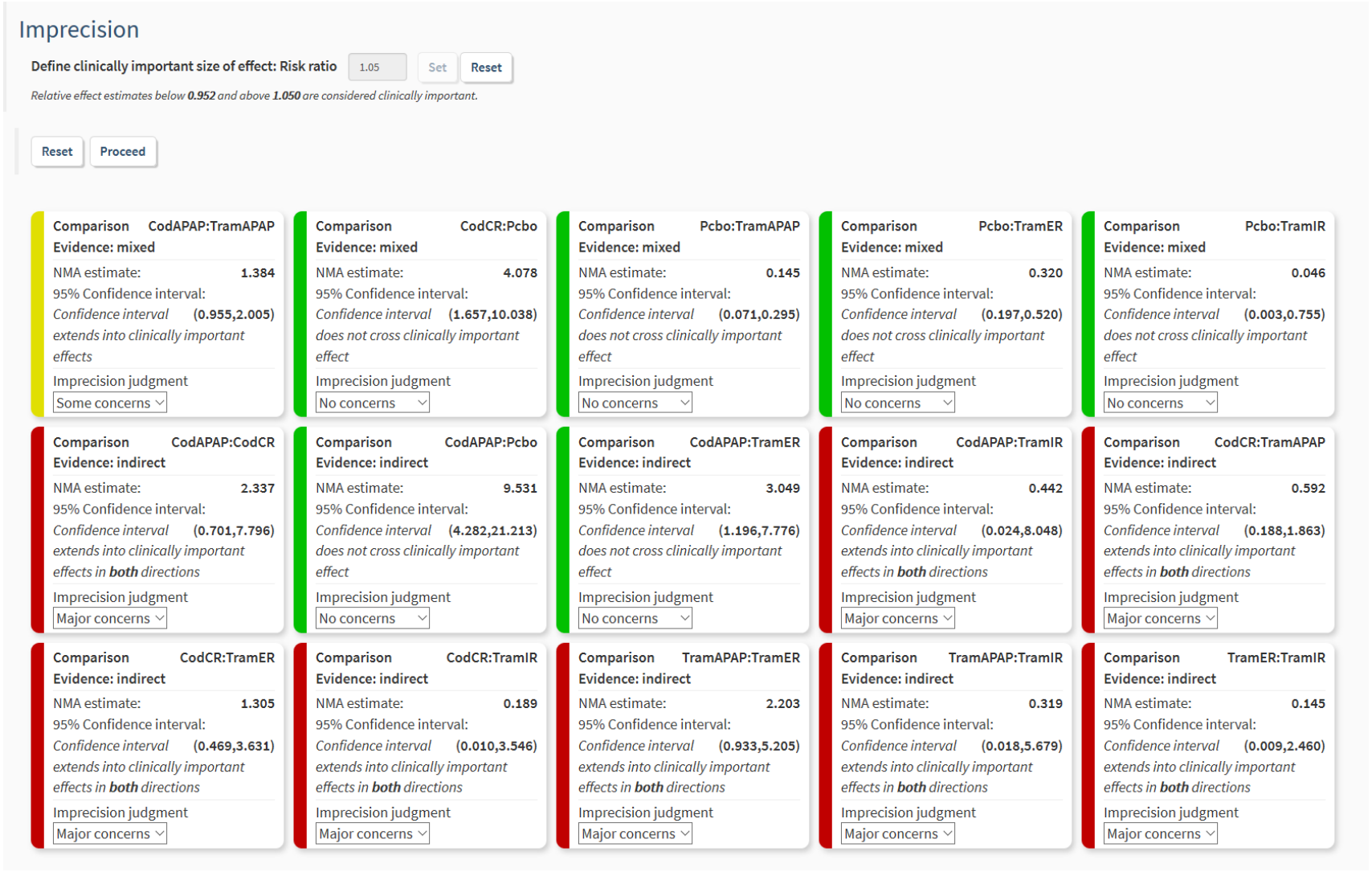


Figura 101. **Heterogeneidade** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética.

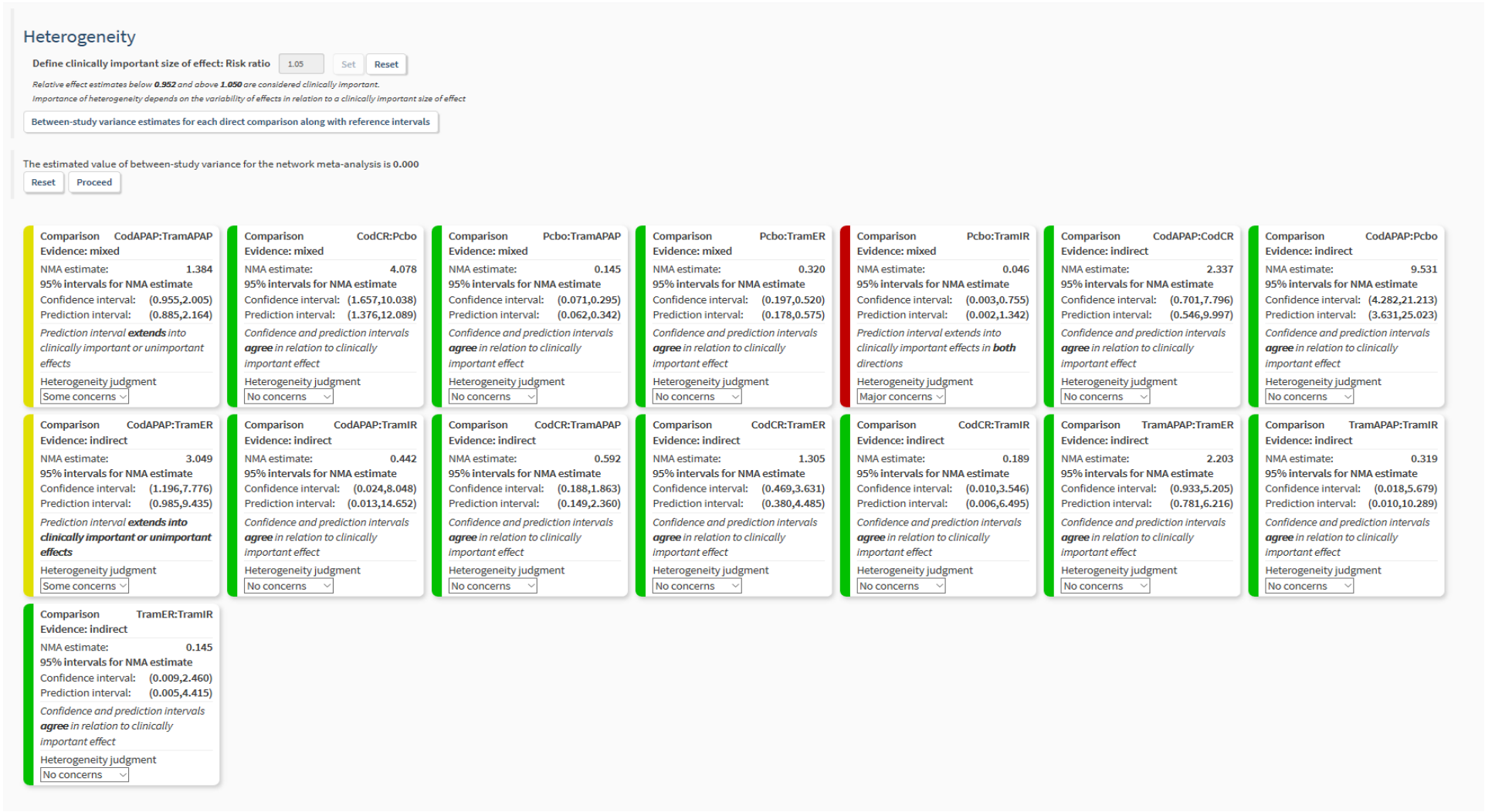
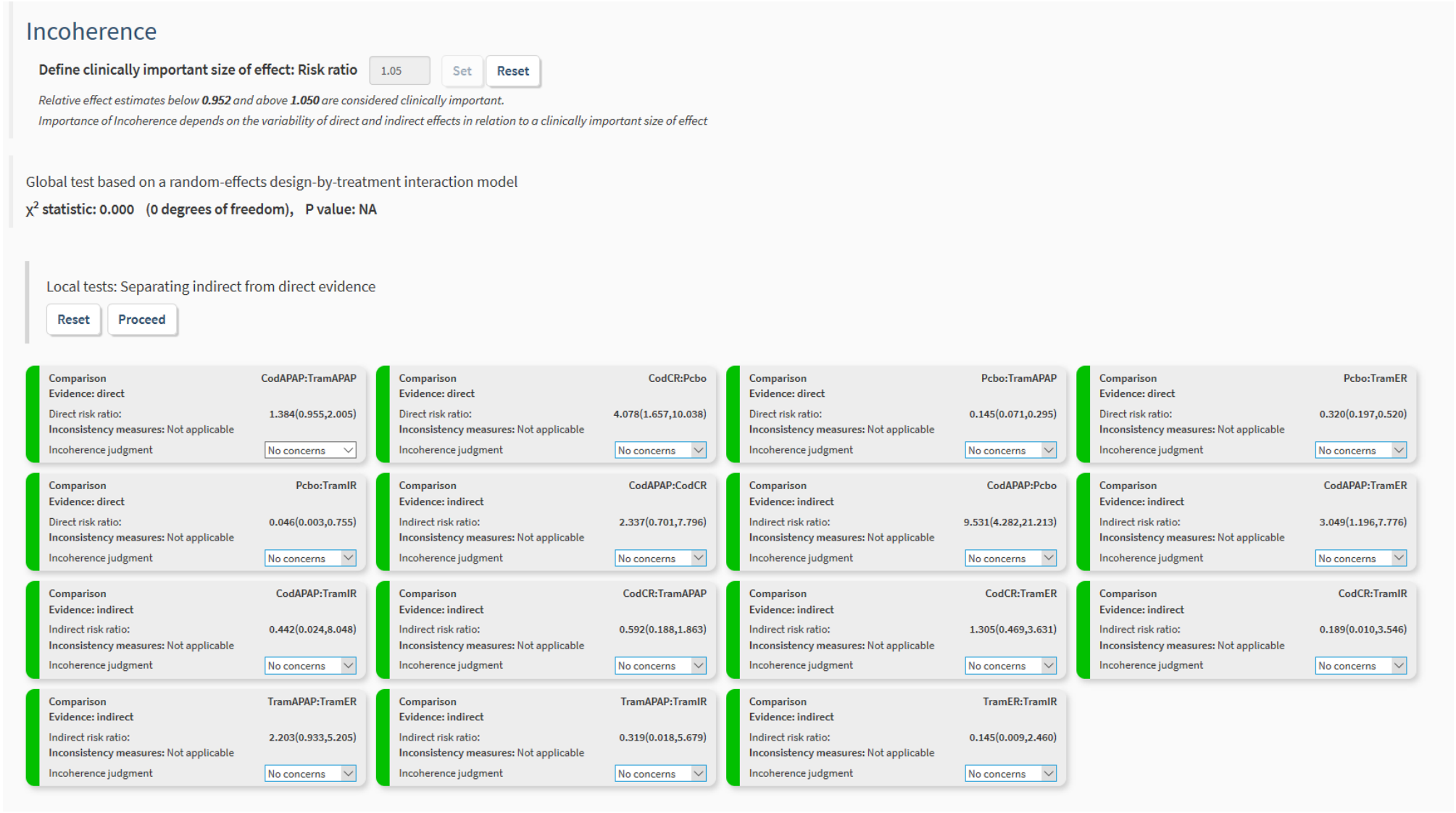


Figura 102. **Incoerência** das comparações para o desfecho sonolência em pacientes com dor musculoesquelética



Resumo Final:

Cinema_binary_segurancaEAsonolencia0802 - Copia

Download Report | Reset

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
CodAPAP vs TramAPAP	1	Major concerns	Suspected	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Low
CodCR vs Pcbo	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Moderate
Pcbo vs TramAPAP	5	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramER	5	Some concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
Pcbo vs TramIR	1	Major concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Low
Indirect evidence								
CodAPAP vs CodCR	--	Major concerns	Suspected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs Pcbo	--	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Low
CodAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Very low
CodAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramAPAP	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
CodCR vs TramIR	--	Major concerns	Undetected	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low
TramAPAP vs TramER	--	Major concerns	Suspected	Major concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramAPAP vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low
TramER vs TramIR	--	Major concerns	Suspected	Some concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Very low

13. APÊNDICES DOR NEUROPÁTICA

CINeMA - Avaliação da qualidade da evidência da redução de dor

Figura 103: **Viés dos estudos** para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática.

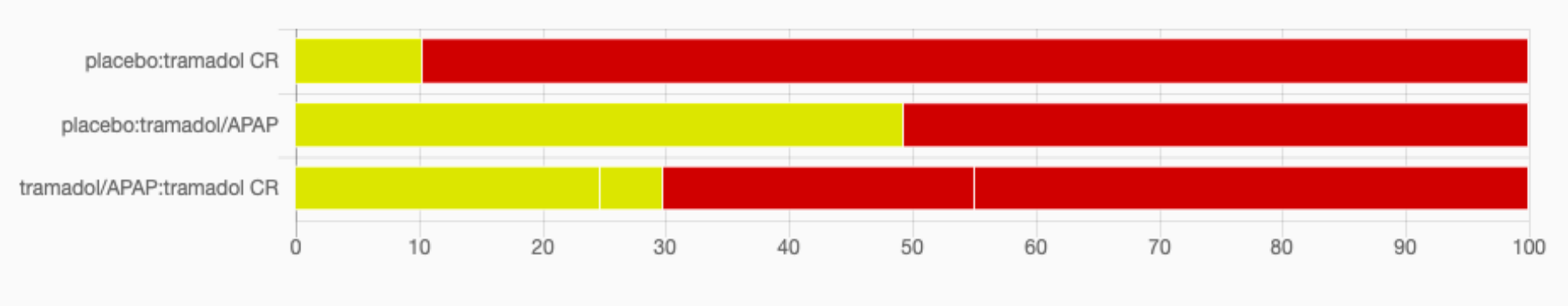


Figura 104: Viés de relato para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática.

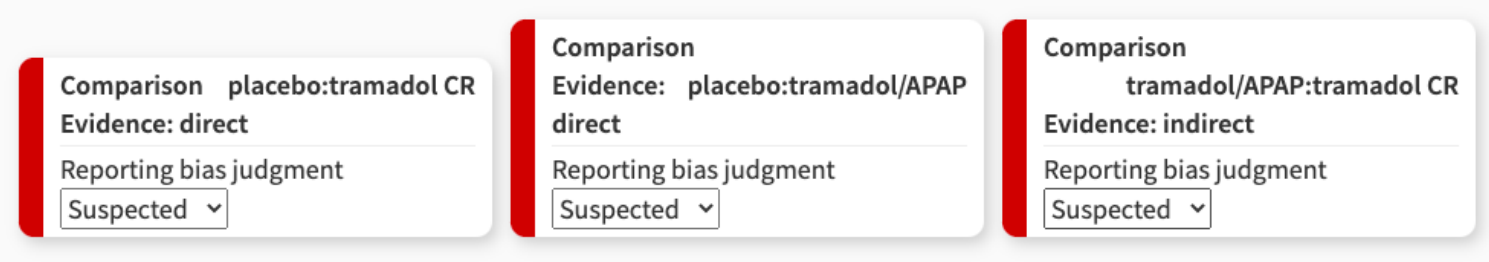


Figura 105 Evidência indireta para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática.

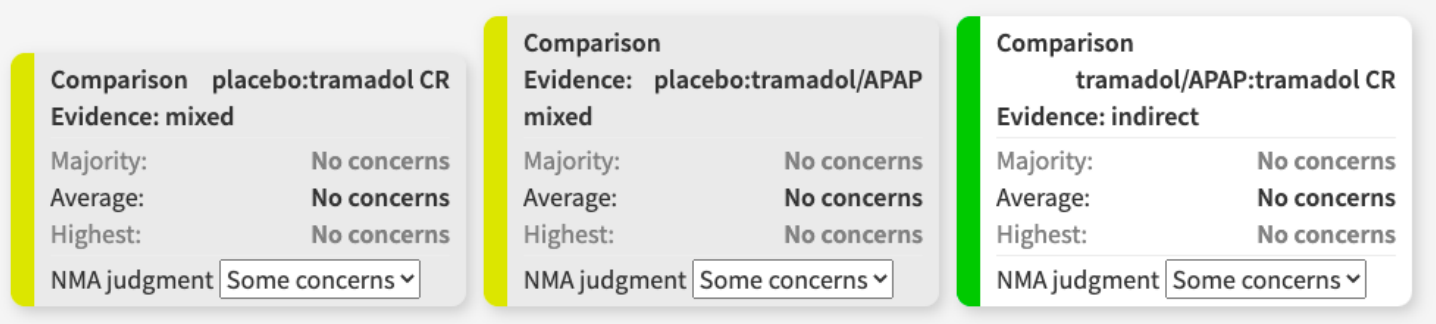


Figura 106: Imprecisão para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando SMD=0.15 como tamanho de efeito clinicamente importante.

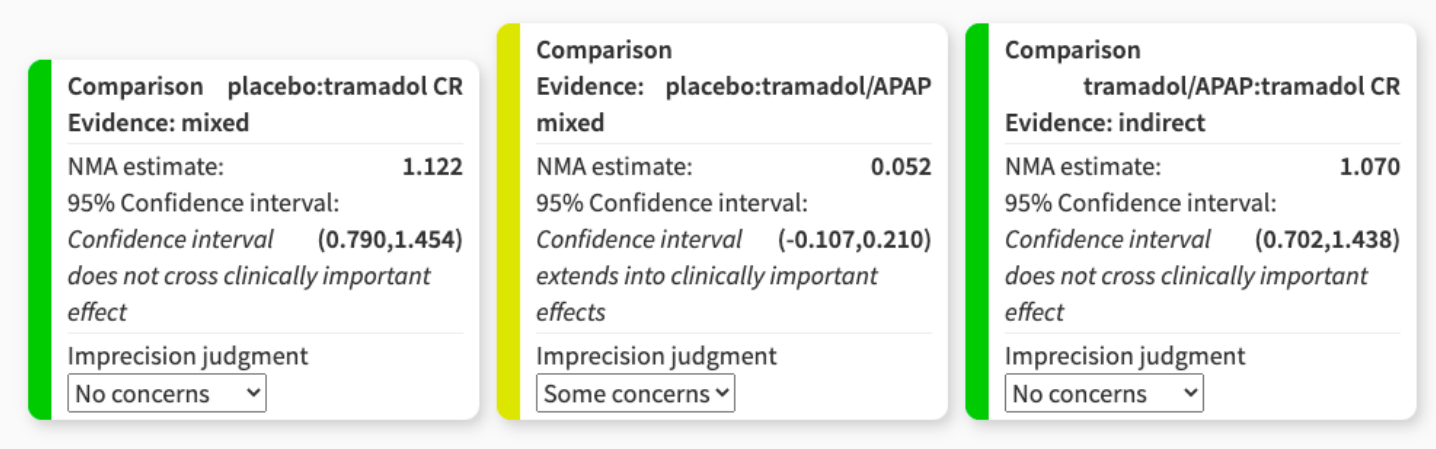


Figura 107: Heterogeneidade para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando SMD=0.15 como tamanho de efeito clinicamente importante.

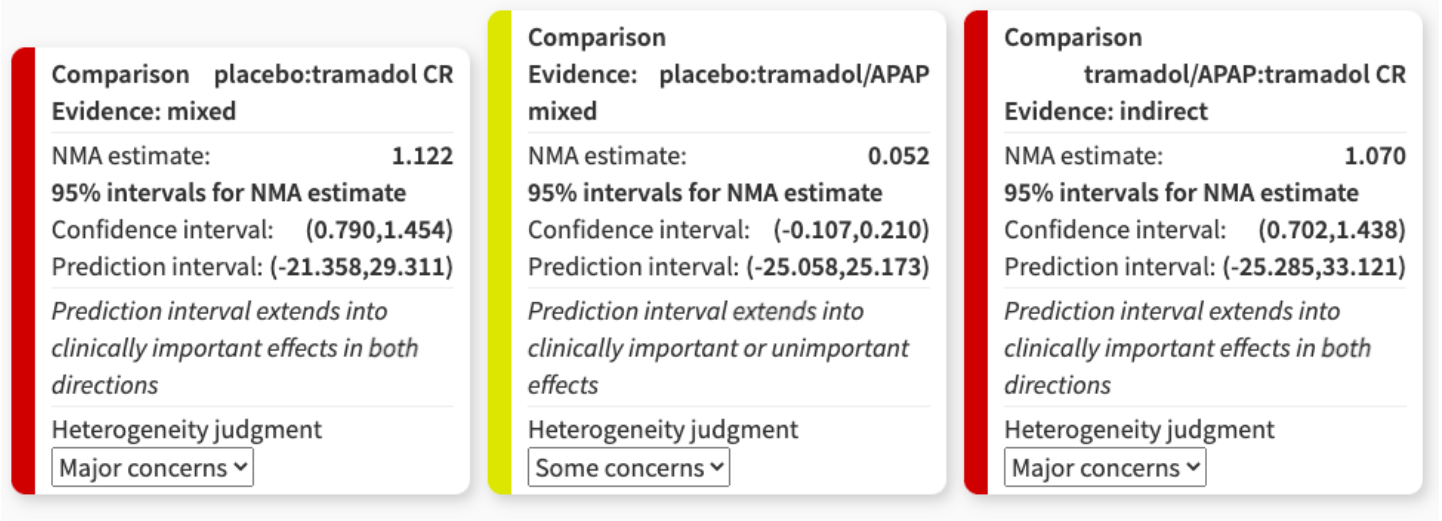
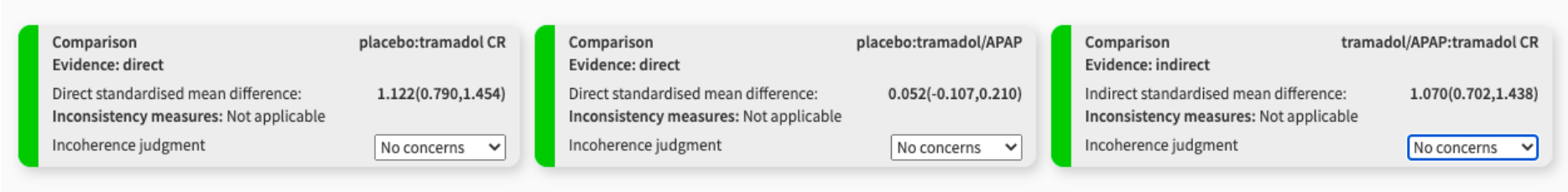


Figura 108 Incoerência para o desfecho redução de dor em pacientes com dor neuropática, considerando que não houve loop.



Resumo final:

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating
Mixed evidence								
placebo vs tramadol CR	2	Major concerns	Suspected	Some concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low
placebo vs tramadol/APAP	2	Major concerns	Suspected	Some concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Low
Indirect evidence								
tramadol CR vs tramadol/APAP	--	Major concerns	Suspected	No concerns	No concerns	Major concerns	No concerns	Very low

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA:

Análise de Custo-Minimização

Tramadol para o tratamento de dor crônica

Brasília –DF

2021

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do tramadol 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 de análise de custo-minimização 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 do tramadol para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSES

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

3 INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de custo-minimização (ACM) do tramadol comparado ao tratamento com codeína (opioide fraco) ou morfina utilizada em baixa dose (que produz analgesia equivalente a um opioide fraco) - atualmente disponíveis no SUS para dor crônica. O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde[1]. Os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos com base no roteiro para relato de estudos de avaliação econômica[2], versão brasileira do *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS)[3] (Quadro 52).

Quadro 52. Características da análise de custo-minimização dos opioides considerados

Antecedentes e objetivos	A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain,* IASP) como "uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano"[4]. O tratamento inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas, a fim de promover melhorias na qualidade de vida e na funcionalidade do indivíduo. Os opioides, classe bastante usada no tratamento da dor crônica, são classificados quanto à origem, função e intensidade. Tradicionalmente, os opioides são classificados como fortes ou fracos, mas o uso de tais termos tem o potencial de causar confusão ou levar a cuidados aquém do adequado. Uma classificação alternativa tem sido utilizada - a escada de dor da Organização Mundial da Saúde (OMS). Neste sistema, os opioides são divididos entre aqueles que são usados para tratar dores leves a moderadas e aqueles que são usados para tratar dores moderadas a fortes[5]. Para dor leve a moderada, o uso de opioides fracos é indicado como opção terapêutica após tentativa com analgésico não opioide e coadjuvante incapazes de controlá-la[6,7]. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020, o opioide fraco disponível atualmente no SUS é a codeína[8]. Contudo, a morfina utilizada em baixas doses pode produzir equivalência analgésica a de um opioide fraco, por esse motivo ela também foi considerada como um comparador para esta análise[9,10]. Dentre as opções farmacológicas disponíveis no SUS destaca-se ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol, ibuprofeno, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, ácido valproico, codeína, morfina e metadona, cujo tratamento obedece a um escalonamento de acordo com o grau de dor[11]. Há ainda outras opções de opioides fracos com indicação para o tratamento da dor crônica aprovadas pela ANVISA e que não se encontram incorporados no SUS, dentre eles o tramadol. Mesmo com a indicação e prescrição adequadas, o uso crônico de tramadol pode levar à dependência física e ao consumo abusivo[12]. De acordo com os dados da OMS, há um aumento crescente no consumo abusivo de tramadol em vários países, principalmente África, Ásia Ocidental e Oriente Médio. Alguns casos graves são acompanhados por reações adversas e mortes associadas ao tramadol[13]. Tendo em vista que o tratamento da dor crônica é complexo e envolve várias associações de medicamentos de acordo com o grau da dor e a resposta do paciente, se faz necessário avaliar a custo efetividade do tramadol visando a sua incorporação no sistema público de saúde. Na NMA para os estudos de dor musculoesquelética, não houve diferença significativa entre os opioides em relação aos desfechos primários de intensidade da dor e incapacidade funcional. Para o desfecho de alívio da dor, não houve diferença entre

	entre tramadol e codeína (DM: -0,4; IC 95% -1,15 a 0,35). Não houve diferença entre os opioides em relação ao risco de eventos adversos, constipação e sonolência, exceto maior risco de sonolência entre os pacientes tratados com codeína/acetaminofeno versus tramadol ER. Na dor neuropática, o tramadol de liberação controlada também foi superior ao placebo (DMP = -3,98 [IC 95%: -6,27 a -1,68]). Para dor oncológica e não oncológica, houve escassez de dados, os desfechos só foram avaliados por um estudo cada um, com resultados limitados. Desta forma, como os resultados das NMA não mostraram diferença significativa entre os opioides considerados (seja em termos de eficácia ou segurança), foi feita uma análise de custo-minimização.
População-alvo	Pacientes com dor crônica de diferentes origens (neuropática, musculoesquelética, oncológica e não oncológica).
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	- Morfina: comprimidos de 10 e 30 mg - Codeína: comprimidos de 30 e 60 mg
Horizonte temporal	Foi considerado o período de 12 meses de tratamento
Taxa de desconto	Não aplicado
Escolha do desfecho de saúde	Custo do tratamento medicamentoso
Mensuração da efetividade	Não se aplica
Estimativa de recursos e custos	Custos diretos médicos, verificados no Banco de Preços em Saúde (BPS)[14], foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, realizadas no período de 22/10/2019 a 22/04/2021.
Moeda, data dos preços e conversão	Reais (R$)
Modelo escolhido	Não se aplica
Pressupostos	Descritos em detalhes abaixo
Métodos analíticos	Não se aplica
Parâmetros do estudo	Não se aplica

Custos e desfechos incrementais	Custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e de R$ 104,40 do tramadol em relação aos medicamentos morfina e codeína, respectivamente.

4 MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO-ALVO

O estudo considerou como população elegível pacientes com dor crônica e o seu perfil de utilização dos medicamentos opioides supracitados, atualmente disponíveis no PCDT de dor crônica, nos últimos três anos. Estes dados foram extraídos da base de dados SABEIS, que utiliza dados do DATASUS e do SIGTAP[15].

4.2 PERSPECTIVA

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3 COMPARADORES

Os comparadores utilizados na análise de custo-minimização foram:

- Morfina: comprimidos de 10 e 30 mg,
- Codeína: comprimidos de 30 e 60 mg.

4.4 HORIZONTE TEMPORAL

O horizonte temporal foi definido como 12 meses de tratamento para dor crônica.

4.5 TAXA DE DESCONTO

Não aplicada, devido ao curto período de horizonte temporal adotado.

4.6 DESFECHOS DE SAÚDE

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R$), pois trata-se de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados (ACM). Este foi o desfecho escolhido por ter sido adotado uma análise de custo-minimização, devido aos resultados da meta-análise em rede realizada (descritos no Material Suplementar 1), na qual os

resultados indicam não haver diferença estatisticamente significativa quanto a eficácia e segurança entre o tramadol e codeína ou morfina utilizada em baixa dose.

4.7 EFICÁCIA

Conforme descrito acima, na meta-análise em rede realizada (Material Suplementar 1), os resultados indicam não haver diferença estatisticamente significante quanto a eficácia e segurança do tramadol comparado com os medicamentos disponíveis no SUS para esta mesma indicação (morfina em baixa dose e codeína). Assim, considerou-se que os medicamentos avaliados apresentam mesma eficácia para o tratamento da dor crônica.

4.8 ESTIMATIVA DE RECURSOS E CUSTOS

Os custos dos medicamentos foram calculados considerando os dados extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS)[16], foram considerados os menores valores de compra públicas na modalidade pregão, 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 bulas dos medicamentos referência[17-20]. Para a morfina, considerou-se a menor dosagem da bula que corresponde a 30mg/dia. Dose também avaliada no estudo de Bandieri et al. (2016), que comparou a morfina em baixa dose versus opioides fracos para dor oncológica[21]. Os custos mensais e anuais de tratamento são descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Custos unitários dos medicamentos considerados na análise.

Medicamento, Apresentação	Preço Unitário (Compras Públicas) [1]	Posologia [2]	Custo Mensal/ Paciente	Custo Anual/ Paciente
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL. AMPOLA 2,00 ML (100MG)	R$0,55	Para comprimido, capsula de liberação prolongada e solução injetável a dose de 50 a 100 mg a cada 4 ou 6 horas. Considerou-se a dose média de 300mg/dia.	R$49,50	R$ 738,00*
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG CÁPSULA	R$0,11		R$19,80	
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:100 MG, FORMA FARMACÊUTICA: COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO LENTA	R$1,28		R$115,20	
SULFATO DE MORFINA 30 MG COMPRIMIDO SIMPLES	R$0,98	De 05 a 30 mg cada 4 horas. Considerou-se baixa dose 30mg/dia.	R$29,40	R$352,80
CODEÍNA, DOSAGEM:30 MG COMPRIMIDO	R$0,44	De 15 a 60 mg a cada 4 ou 6 horas. Considerou-se a dose média de 120mg/dia.	R$52,80	R$633,60

[1] Menor preço de compras públicas na modalidade pregão 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.

*preço médio das apresentações.

4.9 PRESSUPOSTOS

Não foi adotado nenhum modelo analítico nesta análise, por se tratar de uma ACM. O resultado da análise é apresentado em valor monetário (R$), calculado pela diferença do custo anual do tratamento a tecnologia avaliada (tramadol) e do custo com o tratamento disponível no SUS (morfina de baixa dose e codeína).

Este tipo de análise é recomendado quando existem evidências de que não há diferença estatisticamente significante 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[22].

Dessa forma, foram adotados os seguintes pressupostos:

Assumiu-se que a utilização de morfina e codeína é predominantemente nas apresentações de comprimido simples, uma vez que representam 93% do consumo dentre todas as apresentações de morfina disponíveis no SUS, de acordo com os dados extraídos da base de dados SABEIS (Sala Aberta de Situação em Saúde), com relação ao consumo do medicamento nos últimos três anos.

Assumiu-se que os pacientes concluíram seus tratamentos no período 12 meses.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

Os resultados da ACM são apresentados no Quadro 53. A partir destes, é possível concluir que o custo do tratamento com tramadol é mais caro comparado aos demais opioides considerados e disponíveis no SUS. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e R$ 104,40 do tramadol em relação aos medicamentos morfina em baixa dose e codeína, respectivamente.

Quadro 53. Custo incremental do tratamento anual da dor crônica com tramadol comparado à codeína e à morfina

Custo incremental/ paciente/ ano (análise de custo minimização)		
TRAMADOL	-R$ 385,20	-R$ 104,40
R$ 385,20	**MORFINA**	R$ 280,80
R$ 104,40	-R$ 280,80	**CODEÍNA**

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 LIMITAÇÕES

Destacam-se as seguintes limitações na análise de custo-minimização:

- Incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise, oriundas predominantemente de evidência indireta; mesmo com a vasta busca na literatura não foi identificado estudos *head-to-head* que preenchessem os critérios de elegibilidade estabelecidos.
- As evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e a qualidade da evidência dos desfechos foi considerada muito baixa para a maioria das comparações.

A ACM foi calculada para a população de dor crônica em geral, que pode ser bastante heterogênea. Para alguns tipos de dor, como dor oncológica, observa-se uma escassez de evidências na literatura, sendo incluído apenas um estudo na análise realizada.

7 CONCLUSÕES

Os resultados da ACM de tramadol, codeína e morfina utilizada em baixa dose para o tratamento da dor crônica no SUS mostraram que os custos anuais do tratamento com o tramadol são superiores ao do tratamento com morfina em baixa dose e codeína. Foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R$ 385,20 e R$ 104,40 do tramadol em relação aos medicamentos morfina em baixa dose e codeína, respectivamente.

Ao resultado, é necessário ponderar as limitações presentes neste estudo, como a não inclusão dos custos com tratamento dos eventos adversos e até de dependência do medicamento. Além dos eventos adversos relacionados ao

uso de tramadol, como hipoglicemia e arritmia cardíaca, com risco de sobredosagem em combinação com outros medicamentos, prisão de ventre, vômitos, dores de cabeça e até convulsões[18,23].

8 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2a edição. Brasilia. 2014 [cited 2021 Jan 27]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf.

2. Everton Nunes da Silva, Marcus Tolentino Silva, Augustovski Federico, et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epidemiol. Serv. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2017;26(4):895-898.

3. 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.

4. IASP - International Association for the Study of Pain. Statement on Opioids [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 27]. Available from: https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194.

5. Analgesics Anti-inflammatory Drugs and Antipyretics. In: Martindale: The Complete Drug Reference. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2021. Thomson Micromedex, Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. Last reviewed: 2010-08-20; last modified: 2013-12-18. Data do acesso: 03/08/20201.Disponível em: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/784B4C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C821A0/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=17192-a&contentSetId=30

6. Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. 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;123(3):739-748.

7. Lohman D, Schleifer R, Amon JJ. Access to pain treatment as a human right. BMC Medicine. 2010;8(1):8.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência 2020; 217 p. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename.

9. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii139-154.

10. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dor Crônica. Diário Oficial da União. Portaria SAS/MS no 1.083, de 02 de outubro de 2012. 2012. .

12. Connor JO, Christie R, Harris E, Penning J, Mcvicar J. Tramadol e Tapentadol: Revisão Clínica e Farmacológica. Anaesth Tutor Week. 2019;1–7. .

13. WHO Expert Committee on Drug Dependence thirty-ninth report. WHO Technical Report Series, No. 1009 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L46447960&from=export.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [Internet]. Available from: http://bps.saude.gov.br/.

15. SABEIS - Sala Aberta de Situação em Saúde. Consumo de medicamentos PCDT Dor Crônica [Internet]. 2021. Available from: https://labxss.shinyapps.io/sabeis7/.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. 2021. Available from: http://bps.saude.gov.br/.

17. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Bula de medicamento: Dimorf ® (sulfato de morfina pentaidratado) Comprimido 10 mg e 30 mg. 2019. .

18. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução injetável 50mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

19. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução oral 100mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

20. Laboratório Cristália. Bula de medicamento: Codein® (codeína). 2018. .

21. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.

22. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 2000;27(3):764-771.

23. Prescrire International. “Tramadol: increased mortality?” 2020;29(216):152–3. Available from: https://english.prescrire.org/en/81/168/58727/0/NewsDetails.aspx#:~:text=British and Korean epidemiological studies,in parallel with tramadol use.

ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Tramadol para o tratamento de dor crônica

Brasília – DF
2021

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do tramadol para o tratamento de pacientes com dor crônica, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS). A presente análise de impacto orçamentário foi elaborada 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 do tramadol para o tratamento de dor crônica, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2 CONFLITOS DE INTERESSES

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

3 INTRODUÇÃO

Foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) para a estimar o custo incremental da incorporação do tramadol comparado ao tratamento recomendando com codeína ou morfina em baixas doses, opioides contidos no atual PCDT da Dor Crônica.

Para definição de morfina de baixa dose, foram considerados os dados do estudo de Bandieri et al., 2016, que estabelece a dose de até 30mg/dia[1], e foi feita ainda uma consulta a especialistas, que ratificaram a informação. Quanto ao percentual de pacientes com dor crônica que fazem uso de morfina de baixa dose, não foi identificado este dado na literatura. Entretanto, especialistas informaram que de acordo com os dados de seis hospitais do Brasil, entre 80% e 90% dos pacientes que utilizam morfina fazem o uso de baixa dose.

4 MÉTODOS

O desenho da análise seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário, do Ministério da Saúde[2].

4.1 PERSPECTIVA

Nesta AIO, foi adotada a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde[3].

4.2 HORIZONTE TEMPORAL

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026), conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de AIO, do Ministério da Saúde[3].

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). Foram considerados os menores valores de compra públicas por pregão, 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[4-7]. Como mencionado anteriormente, para a morfina em baixa dose considerou-se a menor dosagem da bula que corresponde a 30mg/dia. Ademais, a dose também avaliada no estudo de Bandieri et al. (2016), que comparou a morfina em baixa dose versus opioides fracos para dor oncológica[1]. Os preços dos medicamentos e seus respectivos custos mensais de tratamento são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Custo mensal do tratamento para dor crônica por paciente

Medicamento, Apresentação	Preço Unitário (Compras Públicas) [1]	Posologia [2]	Custo tratamento mensal	Custo tratamento anual
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL. AMPOLA 2,00 ML (100MG)	R$0,55	Para comprimido, capsula de liberação prolongada e solução injetável a dose de 50 a 100 mg a cada 4 ou 6 horas. Considerou-se a dose média de 300mg/dia.	R$49,50	R$594,00
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:50 MG CÁPSULA	R$0,11		R$19,80	R$237,60
TRAMADOL CLORIDRATO, DOSAGEM:100 MG, FORMA FARMACÊUTICA: COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO LENTA	R$1,28		R$115,20	R$1.382,40
SULFATO DE MORFINA 30 MG COMPRIMIDO SIMPLES	R$0,98	De 05 a 30 mg cada 4 horas. Considerou-se baixa dose 30mg/dia.	R$29,40	R$352,80
CODEÍNA, DOSAGEM:30 MG COMPRIMIDO	R$0,44	De 15 a 60 mg a cada 4 ou 6 horas. Considerou-se a dose média de 120mg/dia.	R$52,80	R$633,60

[1] Menor preço de compras públicas na modalidade pregão 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.

4.4 *MARKET SHARE* E TAXA DE DIFUSÃO

Considerando as premissas acima, foram estimados dois cenários: o cenário base, no qual o tramadol não é uma opção terapêutica; e o cenário alternativo, que considera a incorporação do tramadol com uma taxa de difusão de 5% ao ano, iniciando com 30% no primeiro ano e finalizando com 50% no quinto (2022 - 2026). O impacto orçamentário incremental

foi calculado com base na diferença entre os dois cenários. Foi adotada a premissa de que o tramadol ocupará 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 codeína e morfina de baixa dose no componente especializado, extraídos da base de dados SABEIS. E para o cenário alternativo, foi realizada uma consulta com especialistas para obter os dados de consumo dos opioides supracitados. Por meio dos dados de utilização desses opioides em seis hospitais brasileiros, foi calculado o percentual de consumo de cada medicamento e mantida a mesma proporção no *market share* para o cenário alternativo. Considerou-se que a apresentação de morfina comprimido simples representava 93% do consumo dentre todas as apresentações de morfina disponíveis no SUS (cápsula de liberação prolongada, ampola injetável e solução oral). Da mesma forma, para codeína, codeína comprimido corresponde a 98% do consumo dentre todas as apresentações disponíveis (comprimido, ampola injetável e solução oral). Para as apresentações de tramadol, foi mantida a mesma proporção conforme o dado do consumo dos opioides supracitados em seis hospitais brasileiros (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição de mercado entre intervenção e comparadores nos cenários estimados

Medicamentos/ Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário base					
Tramadol	0%	0%	0%	0%	0%
Morfina baixa dose	45%	45%	45%	45%	45%
Codeína	55%	55%	55%	55%	55%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo					
Tramadol ampola 100mg	2,00%	2,00%	3,00%	3,00%	4,00%
Tramadol cápsula 50mg	14,00%	16,50%	18,50%	21,00%	23,00%
Tramadol comp lib. prol. 100mg	14,00%	16,50%	18,50%	21,00%	23,00%
Morfina baixa dose	31,00%	29,00%	27,00%	25,00%	22,00%
Codeína	39,00%	36,00%	33,00%	30,00%	28,00%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

4.5 POPULAÇÃO

No cálculo da população elegível, foi considerada a média de pacientes que receberam os medicamentos codeína e morfina de baixa dose nos últimos três anos, por meio do PCDT de dor crônica atualmente disponível. Estes dados foram extraídos da base de dados SABEIS, que utiliza dados do DATASUS e do SIGTAP. 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[8].

Não foi identificado na literatura o percentual de pacientes com dor crônica que fazem uso de morfina em baixa dose, mas, com base nos dados de seis hospitais do Brasil, estimou-se que este percentual varia entre 80% e 90% dos pacientes que utilizam morfina.

Considerando as taxas de distribuição dos medicamentos descritas acima, a Tabela 11 mostra a estimativa do número de pessoas com dor crônica a ser tratada com tramadol, morfina em baixa dose e codeína nos dois cenários ao longo do horizonte temporal definido.

Tabela 11. População elegível, por ano, por medicamento

	2022	2023	2024	2025	2026
População elegível total em ambos os cenários	**18.713**	**18.857**	**19.002**	**19.149**	**19.296**
Cenário base					
Tramadol ampola 100mg	0	0	0	0	0
Tramadol cápsula 50mg	0	0	0	0	0
Tramadol comp lib. prol. 100mg	0	0	0	0	0
Morfina baixa dose	8.370	8.434	8.499	8.564	8.630
Codeína	10.343	10.423	10.503	10.584	10.666
Cenário alternativo					
Tramadol ampola 100mg	374	377	570	574	772
Tramadol cápsula 50mg	2.620	3.111	3.515	4.021	4.438
Tramadol comp lib. prol. 100mg	2.620	3.111	3.515	4.021	4.438
Morfina baixa dose	5.801	5.469	5.131	4.787	4.245
Codeína	7.298	6.789	6.271	5.745	5.403

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, é de R$9.506.422,96 no primeiro ano e um total acumulado de R$48.269.767,46 ao final de cinco anos (

Tabela 12). No cenário alternativo, considerando a inserção do tramadol como opção terapêutica para o tratamento de dor crônica, os custos com o tratamento no primeiro ano são de R$11.137.131,09 e ao final de cinco anos um total acumulado de R$59.202.648,10 (Tabela 13). Desta forma, o impacto orçamentário incremental referente a incorporação do tramadol no SUS é de aproximadamente R$1.630.708,13 no primeiro ano e de R$10.932.880,64 ao final de cinco anos, conforme consta na Tabela 14.

Tabela 12. Impacto orçamentário estimado no cenário base.

Medicamento/ Ano	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tramadol ampola 100mg	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00
Tramadol capsula 50mg	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00
Tramadol comp lib. prol. 100mg	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00	R$0,00
Morfina baixa dose	R$2.952.801,43	R$2.975.538,00	R$2.998.449,64	R$3.021.537,70	R$3.044.803,54	R$14.993.130,32
Codeína	R$6.553.621,53	R$6.604.084,42	R$6.654.935,87	R$6.706.178,87	R$6.757.816,45	R$33.276.637,15
Total	R$9.506.422,96	R$9.579.622,42	R$9.653.385,51	R$9.727.716,58	R$9.802.620,00	R$48.269.767,46

Tabela 13. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo.

Medicamento/ Ano	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tramadol ampola 100mg	R$222.311,47	R$224.023,27	R$338.622,37	R$341.229,77	R$458.476,31	R$1.584.663,20
Tramadol capsula 50mg	R$622.472,12	R$739.276,79	R$835.268,52	R$955.443,35	R$1.054.495,52	R$4.206.956,31
Tramadol comp lib. prol. 100mg	R$3.621.655,98	R$4.301.246,79	R$4.859.744,14	R$5.558.943,11	R$6.135.246,69	R$24.476.836,72
Morfina baixa dose	R$2.046.612,89	R$1.929.315,56	R$1.810.090,51	R$1.688.915,01	R$1.497.689,30	R$8.972.623,26
Codeína	R$4.624.078,62	R$4.301.246,79	R$3.973.169,20	R$3.639.784,18	R$3.423.289,82	R$19.961.568,61
Total	R$11.137.131,09	R$11.495.109,21	R$11.816.894,75	R$12.184.315,41	R$12.569.197,64	R$59.202.648,10

Tabela 14. Impacto orçamentário incremental com incorporação do tramadol no SUS.

Medicamento/ Ano	2022	2023	2024	2025	2026	Total

Tramadol	R$1.630.708,13	R$1.915.486,80	R$2.163.509,24	R$2.456.598,84	R$2.766.577,64	R$10.932.880,64

6 LIMITAÇÕES

Tendo em vista as incertezas quanto a prevalência de dor crônica no Brasil, foram utilizados na AIO os dados de demanda aferida de consumo de morfina e codeína, consultada na base de dados SABEIS. No entanto, muito provavelmente existe uma parcela da população com dor crônica não atendida na atenção especializada no SUS que poderia passar a utilizar o tramadol, por exemplo pessoas que já o utilizam na rede privada e migrariam para o SUS, fazendo que o impacto estivesse subestimado.

Outro ponto a ser considerado está relacionado os valores de *market share* utilizados, que foram embasados no consumo de opioides em seis hospitais brasileiros, não precisamente para indicação de dor crônica; ademais, 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 a incapacidade devido a dor crônica ou custos que poderiam ser evitados com uma possível superioridade clínica do tramadol.

Por fim, devido à ausência destes dados na literatura, entendemos que esta foi a melhor opção para estimar uma previsão das consequências financeiras relacionadas à incorporação do tramadol no rol de tratamentos disponíveis para dor crônica no SUS.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da dor crônica apresenta um impacto relevante para os sistemas de saúde e pacientes, devido à alta prevalência da doença e aos custos dos medicamentos, principalmente dos opioides.

Nesta AIO, considerando a demanda aferida de pacientes com dor crônica que utilizam a atenção especializada no SUS, a estimativa é que a incorporação do tramadol gere um incremento nos gastos com relação ao tratamento atual de dor crônica de aproximadamente 1,6 milhão de reais no primeiro e em torno de 11 milhões de reais ao final de cinco anos. Apesar das limitações deste estudo, entendemos que este é o cenário mais fidedigno às reais consequências da incorporação do tramadol no SUS.

8 REFERÊNCIAS

1. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.

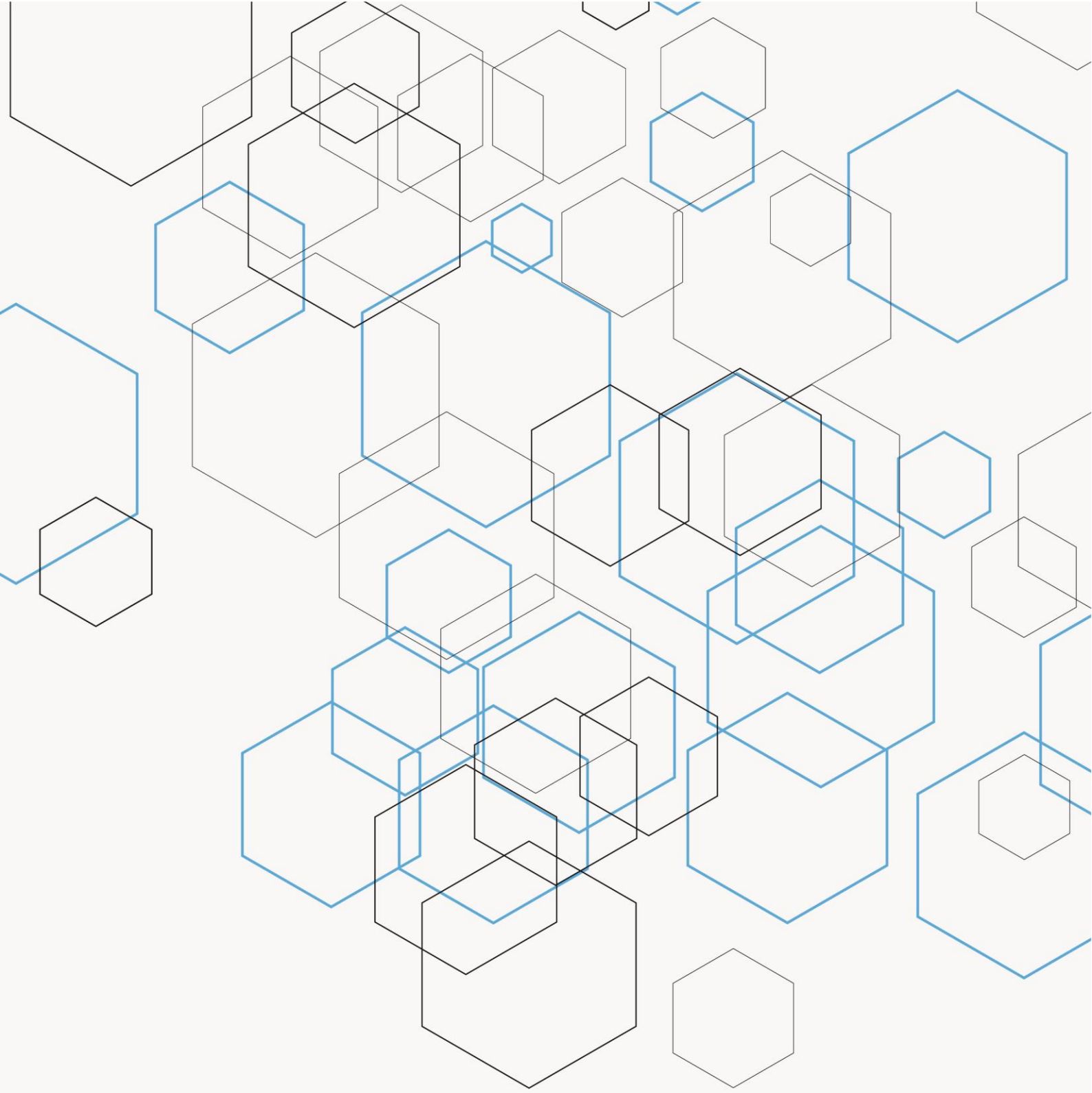
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasilia,2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>.

3. Barlow T, Griffin D, Barlow D, et al. Patients' decision making in total knee arthroplasty: a systematic review of qualitative research. Bone & joint research. 2015;4(10):163-169.

4. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology. 1998;50(6):1842-1846.

5. Cristália, L. Bula de medicamento: Dimorf ® (sulfato de morfina pentaidratado) Comprimido 10 mg e 30 mg. 2019.

6. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução injetável 50mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

7. Ltda GndBF. Cloridrato de Tramadol - solução oral 100mg/mL. Bulário Eletrônico da Anvisa2019. p. 15.

8. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativa 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/28676-ibge-estima-populacao-do-pais-em-211-8-milhoes-de-habitantes>. Acesso em: 20 jan. 2021. .