

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Uso de neuromoduladores orais em dor pélvica crônica

Número 8 – 2025

A Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta, e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A dor pélvica crônica é uma condição comum e complexa que afeta significativamente a qualidade de vida das mulheres.
- A dor neuropática e a dor nociplástica são componentes importantes no quadro algico dessas pacientes e devem ser consideradas no tratamento clínico.
- Os neuromoduladores orais, antidepressivos e anticonvulsivantes, para o controle das dores neuropática e nociplástica, devem estar presentes no arsenal terapêutico do ginecologista que trata de pacientes com dor pélvica crônica.
- A pregabalina é a medicação que tem melhor perfil farmacocinético; a nortriptilina tem melhor perfil de efeitos adversos; a duloxetina é a mais amplamente utilizada e com menores riscos; e a venlafaxina deve ser usada como inibidor de segunda linha.
- É possível combinar as classes de drogas com o intuito de reduzir as doses totais e minimizar os efeitos colaterais, maximizando o efeito analgésico. Todavia, recomendam-se como primeira linha as monoterapias, para evitar a polifarmácia.

Recomendações

- Como primeira linha para o tratamento da dor neuropática, recomendamos a seguinte ordem de prioridade: 1) gabapentinoides; 2) antidepressivos tricíclicos; 3) antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN).
- Como primeira linha para o tratamento da dor nociplástica, recomendamos a seguinte ordem de prioridade: 1) antidepressivo IRSN; 2) gabapentinoides; 3) antidepressivos tricíclicos.
- Os canabinoides devem ser usados em ambientes acadêmicos com protocolos científicos rigidamente controlados, até que evidências científicas robustas, que nos indiquem a sua utilização, sejam publicadas.
- Não há prazo para a manutenção do tratamento. Via de regra, recomendamos mantê-lo por um período de ao menos seis meses e no máximo doze meses. Após isso, e em conformidade com a paciente e outras estratégias de enfrentamento, deve-se discutir a descontinuação gradual.
- Deve-se ter sempre em mente: 1) alcançar os menores escores possíveis de dor; 2) usar a menor quantidade possível de medicamentos; 3) usar a menor dose possível de cada medicamento; 4) minimizar os efeitos colaterais; 5) maximizar a aderência da paciente; 6) reforçar os mecanismos de enfrentamento e o pensamento positivo.

Contexto clínico

A dor pélvica crônica é uma condição comum e complexa que pode afetar negativamente a qualidade de vida das pessoas. Existem muitas doenças que estão associadas a ela e que podem levar aos sintomas, por diversos mecanismos. Na prática clínica, além de buscar o diagnóstico específico, é fundamental tipificar a dor percebida pela paciente. Isso tem relevância crucial no planejamento da abordagem terapêutica e, consequentemente, nos resultados obtidos em médio e longo prazo.⁽¹⁾

A dor pode ser classificada, simplificada, em nociceptiva (também conhecida como inflamatória), neuro-

pática e nociplástica, embora outras categorias possam ser elencadas, mas fogem do escopo deste *statement*. No primeiro caso, ela é deflagrada predominantemente por mecanismos periféricos que são diretamente induzidos pela(s) doença(s) de base. Assim, tratar a doença de base e fazer uso adjuvante de analgésicos da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é geralmente eficaz para a cura e/ou o controle da dor por um período relativamente longo.

⁽²⁾ No caso das dores neuropáticas, a afecção primária também pode ser a responsável direta pelo comprometimento neurológico. Assim, o seu tratamento frequentemente culmina em melhora substancial da dor, mas muitas vezes o

dano neurológico persiste e o tratamento adjuvante personalizado deve ser instituído. Aqui, os AINEs não são efetivos e podem até levar a um aumento da percepção de dor. Os gabapentinoides têm se mostrado hoje as drogas mais eficazes no alívio desse sintoma, mas os antidepressivos têm excelentes resultados, conhecidos de longa data.

Como deve ser evidente na experiência clínica de todos, nem sempre o tratamento específico dessas doenças “primárias” culmina na cura ou no controle prolongado dos sintomas dolorosos. Isso se deve, ao menos em parte, à participação do sistema nervoso central (SNC) na fisiopatologia da dor crônica.⁽³⁾ A dor oriunda dessa condição é denominada nociplástica e é deflagrada por mudanças no SNC, e a principal é a sensibilização central (SC). Brevemente, a SC é um processo no qual o indivíduo passa a ter maior sensibilidade à dor em virtude da redução ou perda de eficácia do sistema de modulação inibitório. Talvez o mais curioso e particular dessa condição é que ela é a causa primária da perpetuação da dor crônica. Ou seja, nesse caso, o sintoma doloroso não depende de uma eventual causa primária deflagradora. Mesmo que ela seja completamente eliminada, os sintomas persistem.⁽⁴⁾ O estudo da nociplastia tem sido o foco atual na investigação dos processos de deflagração e manutenção da dor crônica. Clinicamente, ela tem sido associada a sintomas como alterações do humor, da memória e do padrão de sono, e fadiga.⁽⁵⁾

Os medicamentos que trataremos aqui neste *statement* fazem parte do arsenal que podemos usar para o alívio sintomático das pacientes e que encontram maior embasamento científico na literatura atual.

Por fim, antes de realmente iniciarmos uma discussão específica sobre o tema, é importante salientar que o universo da fisiopatologia da dor é muito vasto e um campo que está em franca expansão. É fundamental que tenhamos a curiosidade e a responsabilidade de nos mantermos sempre atualizados. Também é importante ressaltar dois pontos adicionais. O primeiro é que não temos a pretensão de esgotar o tema e/ou trazer todas as possibilidades de tratamentos adjuvantes. Trazemos aqui apenas considerações dos medicamentos que têm se mostrado mais efetivos no controle da dor pélvica crônica, seja como adjuvantes ou tratamento de primeira linha, ou que têm tido um crescente apelo midiático. Focaremos em três classes: os antidepressivos, os gabapentinoides e os canabinoides. E o segundo ponto é que existem diversas modalidades de tratamentos não medicamentosos que também fazem parte do arsenal terapêutico e têm papel relevante no alívio duradouro dos sintomas. Essas modalidades não devem ser subestimadas e devem ser usadas como medidas adjuvantes sempre que possível.

Antidepressivos – quando e como utilizar?

Os antidepressivos têm sido usados há muitas décadas, inclusive para o tratamento da dor crônica. No entanto, nem todas as classes do medicamento são efetivas. Focaremos nos tricíclicos e nos seletivos duais, que compõem o gru-

po com melhores resultados.⁽⁶⁾ Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs) não têm se mostrado consistentemente eficazes⁽⁷⁾ e apresentam resultados inferiores aos dos tricíclicos.⁽⁸⁾ Por esse motivo, eles não serão incluídos neste *statement*, mas podem ser considerados em situações especiais por especialistas na área. São exemplos desses medicamentos a paroxetina, a fluoxetina, a sertralina, o citalopram e o escitalopram.

Antidepressivos tricíclicos

Descrição

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) têm sido usados por décadas no tratamento da depressão e de vários tipos de dor (*off-label*). Esses psicotrópicos foram lançados no mercado na década de 1960, e as substâncias mais conhecidas são a imipramina, a amitriptilina e a nortriptilina. Como a primeira não tem mostrado resultados uniformes e robustos no tratamento da dor crônica, focaremos no uso da amitriptilina e da nortriptilina.

Mecanismos de ação

Os ADTs exercem seus efeitos analgésicos por meio de múltiplos mecanismos:

1. Inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, levando ao aumento dos níveis sinápticos desses neurotransmissores, que são importantes na modulação inibitória da percepção da dor;
2. Bloqueio de canais de sódio em nervos periféricos, reduzindo a transmissão de sinais de dor ao longo das fibras nervosas. Essa característica é especialmente relevante no controle da dor neuropática; e
3. Modulação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que desempenha um papel na SC e na percepção da dor crônica, a que se atribui o potencial para controle da dor nociplástica.

Eficácia na dor crônica

Numerosos ensaios clínicos e estudos observacionais demonstraram a eficácia dos ADTs no manejo de condições de dor crônica. Atualmente, sua principal aplicação recai sobre a dor neuropática e a dor nociplástica. Essa classe é efetiva no tratamento da dor neuropática, como aquela associada à neuropatia diabética, à neuralgia pós-herpética e à neuropatia periférica.⁽⁹⁾ Condições como fibromialgia e dor pélvica crônica frequentemente se associam a um componente nociplástico significativo. Os ADTs também têm se mostrado efetivos nessa condição. A nortriptilina é frequentemente preferida nesses casos, devido ao seu perfil favorável de efeitos colaterais. Apesar do efeito comprovado, o *Food and Drug Administration* (FDA) não aprovou a droga para o tratamento da dor, ou seja, seu uso nos Estados Unidos é *off-label*.

Recomendações de doses

Devido à alta prevalência de efeitos colaterais e à consequente dificuldade de adesão, recomenda-se o início com

as menores doses possíveis, seguido de aumento progressivo e supervisionado. Ainda há uma lacuna na literatura sobre quais as dosagens ideais, a duração do tratamento e os resultados em longo prazo associados ao uso de ADTs no manejo da dor. A melhora clínica normalmente é perceptível após uma ou duas semanas do início do uso. No entanto, pode levar em média seis semanas ou mais para obter um resultado significativo (redução de ao menos 30% nos escores iniciais de dor).

Antes de iniciar a prescrição, o profissional deve ter em mente que o objetivo é manter a menor dose efetiva possível. Com base nisso, as recomendações são as seguintes:

Amitriptilina e nortriptilina: a dose de início deve ser a mais baixa possível (entre 10-25 mg/dia), seguida de avaliação semanal ou quinzenal, com aumentos progressivos e adicionais de 25 mg/dia. Quando se atingir a dose de 75-100 mg/dia, é prudente mantê-la por um período maior (cerca de quatro semanas) antes de novas progressões. A dose máxima recomendada de amitriptilina é de 300 mg/dia e a de nortriptilina é de 150 mg/dia. Doses superiores a 150 mg/dia têm sido pouco associadas a melhora no controle da dor pélvica crônica. Uma vez estabelecida a dose terapêutica, recomendamos a manutenção por 6-12 meses, dependendo da evolução individual de cada paciente e de outras medidas de controle da dor ou mecanismos de enfrentamento incorporados. Não interromper o uso abruptamente.

Efeitos colaterais

Embora os ADTs possam ser eficazes no manejo da dor, eles não estão isentos de efeitos colaterais. A maioria deles é devido à sua ação anticolinérgica, mas não só. Os efeitos colaterais mais comuns incluem boca seca, constipação, sedação, ganho de peso, redução do desejo sexual, turvação visual, tremor, sudorese, náusea e taquicardia. Em adultos mais velhos, os ADTs podem aumentar o risco de quedas e comprometimento cognitivo. Efeitos colaterais menos comuns são: hipotensão ortostática, arritmias, retenção urinária, olhos secos e problemas de memória. Portanto, a seleção e o monitoramento cuidadosos dos pacientes são essenciais ao usar ADTs para o manejo da dor.

Riscos e precauções

1. Pensamentos suicidas: como acontece com muitos medicamentos antidepressivos, algumas pessoas, especialmente crianças, adolescentes e adultos jovens, podem ter um aumento nos pensamentos ou comportamentos suicidas ao tomar ADTs. O monitoramento próximo e a comunicação regular com um profissional de saúde são cruciais durante as primeiras semanas de tratamento.
2. Síndrome serotoninérgica: é caracterizada por ansiedade, irritabilidade, espasmos musculares, confusão e alucinações, tremores e arrepios, náuseas e diarreia, aumento da pressão sanguínea e dos batimentos cardíacos, aumento dos reflexos e dilatação das pupilas. O desencadeamento pode estar associado não só ao

uso de doses altas, mas também ao uso concomitante de outros antidepressivos, triptanos para enxaqueca (ex.: sumatriptana), opioides (codeína, tramadol, meperidina etc.), antieméticos (metoclopramida, ondansetrona), anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico), eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, ritonavir, cocaína, anfetaminas, LSD, *ecstasy*, triptofano, erva-de-são-joão e *ginseng*.⁽¹⁰⁾

3. Sintomas de abstinência: a interrupção abrupta dos ADTs pode levar a sintomas de abstinência, incluindo náuseas, dor de cabeça e mudanças de humor. A redução gradual da medicação sob a orientação de um profissional de saúde pode ajudar a mitigar os efeitos da abstinência.

Interações medicamentosas

1. Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs): combinar ADTs com IMAOs pode levar a uma condição potencialmente letal, chamada síndrome serotoninérgica. Deve haver um intervalo significativo de tempo (geralmente duas semanas ou mais) entre a interrupção de um IMAO e o início de um ADT.
2. Serotoninérgicos: combinar ADTs com outros medicamentos serotoninérgicos, como ISRSs ou inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.
3. Antipsicóticos: alguns medicamentos antipsicóticos, especialmente aqueles com efeitos anticolinérgicos como a clorpromazina, podem interagir com os ADTs e aumentar significativamente o risco de efeitos colaterais.
4. Anticolinérgicos: o uso concomitante com anti-histamínicos ou antiparkinsonianos também pode aumentar o risco de efeitos colaterais.
5. Antiarrítmicos: os ADTs podem afetar a condução cardíaca, então combiná-los com certos medicamentos antiarrítmicos pode aumentar o risco de arritmias.
6. Anticoagulantes: pode haver aumento do risco de sangramento devido à atividade antiagregante plaquetária dos ADTs.
7. Anti-hipertensivos: ADTs podem interagir com alguns medicamentos das classes dos betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e clonidina, podendo causar efeito aditivo ou antagônico na pressão arterial.
8. Interações com enzimas do citocromo P450 (CYP450): os ADTs podem interagir com o sistema enzimático do CYP450, afetando potencialmente o metabolismo de outros medicamentos.

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina

Descrição

Os IRSNs, também chamados “duais”, ganharam notoriedade inicialmente no tratamento da depressão por apresentarem excelentes resultados, atrelado a um perfil de efeitos colaterais melhor que o dos tricíclicos. E o seu reconheci-

mento como uma classe de medicamentos com propriedades analgésicas é devido principalmente, mas não só, ao seu efeito como modulador da recaptção de noradrenalina, que é fundamental na modulação da dor em humanos. Elas estão no mercado mundial desde a década de 1990. As substâncias mais amplamente conhecidas são: duloxetina, venlafaxina e desvenlafaxina.

Mecanismos de ação

Os IRSNs, como a duloxetina e a venlafaxina, modulam os níveis de neurotransmissores no cérebro e na medula espinhal por meio de um mecanismo principal:⁽¹¹⁾ a inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica.

Eficácia na dor crônica

Os IRSNs demonstraram eficácia no tratamento de várias condições de dor crônica, particularmente aquelas incluindo os componentes neuropáticos e nociplásticos como fibromialgia, neuropatia diabética, neuropatia periférica e dor musculoesquelética crônica. A duloxetina, em particular, é aprovada pelo FDA para essas indicações e é a única que tem boas evidências na literatura na redução significativa da dor e melhora comprovada na qualidade de vida em ensaios clínicos.^(12,13)

Recomendações de doses

Embora o perfil de efeitos colaterais seja um pouco melhor do que com o uso dos tricíclicos, nós recomendamos o início com baixa dose e progressão paulatina para reduzir a taxa de efeitos adversos e, conseqüentemente, evitar a perda de adesão. Ainda há uma lacuna na literatura sobre quais as dosagens ideais, a duração do tratamento e os resultados em longo prazo associados ao uso de IRSNs no manejo da dor. A melhora clínica pode ser perceptível a partir das primeiras 24 horas de uso, mas, em geral, ocorre após a primeira semana. Em média, leva cerca de 30 a 40 dias para obter um resultado significativo (redução de ao menos 30% nos escores iniciais de dor).

Antes de iniciar a prescrição, o profissional deve ter em mente que o objetivo é manter a menor dose efetiva possível. Com base nisso, as recomendações são as seguintes:

Duloxetina: a dose de início deve ser a mais baixa possível (cerca de 20 mg/dia), seguida de uma avaliação semanal. Os eventuais aumentos de dose devem ser progressivos e, preferencialmente, 20 mg/dia a cada semana. Quando se atingir a dose de 60 mg/dia, é prudente mantê-la por um período maior (cerca de 2-3 semanas) antes de novas progressões. A dose máxima recomendada é de 120 mg/dia, mas doses superiores a 60 mg/dia não têm mostrado grandes benefícios adicionais e a segurança não tem sido adequadamente avaliada.

Venlafaxina: a dose de início deve ser a mais baixa possível (cerca de 37,5 mg/dia), seguida de uma avaliação semanal. Os eventuais aumentos de dose devem ser progressivos e, preferencialmente, 37,5 mg/dia a cada semana.

Quando se atingir a dose de 150 mg/dia, é prudente mantê-la por um período maior (cerca de 2-3 semanas) antes de novas progressões. Não são usuais doses superiores a 225 mg/dia para garantir eficácia. Não devem ser prescritas doses superiores a 375 mg/dia.

Desvenlafaxina: a dose usual de início é de 50 mg/dia. A progressão deve ocorrer após duas semanas, mas doses superiores a 50 mg/dia não têm provado benefícios adicionais para controle da dor. Mais recentemente, tem-se indicado o início do tratamento com apenas 25 mg/dia, com eventual progressão após duas semanas. Não devem ser prescritas doses superiores a 400 mg/dia.

Efeitos colaterais

Embora geralmente bem tolerados, os IRSNs podem causar efeitos colaterais, incluindo náuseas, cefaleia, tontura, boca seca, sonolência ou insônia, sedação, transpiração excessiva, redução do desejo sexual e dificuldade em alcançar o orgasmo. O aumento da pressão arterial é pouco frequente, mas especialmente associado ao uso da venlafaxina em doses mais altas. A monitorização regular da pressão arterial pode ser necessária. Menos comumente, está associada a síndrome serotoninérgica, que já foi descrita previamente.

Riscos e precauções

1. Pensamentos suicidas: algumas pessoas, especialmente crianças, adolescentes e adultos jovens, podem experimentar um aumento em pensamentos ou comportamentos suicidas ao tomar IRSs. Monitorização próxima e comunicação regular com um profissional de saúde são cruciais durante as primeiras semanas de tratamento.
2. Risco de sangramento: os IRSs podem aumentar o risco de sangramento, especialmente quando combinados com medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. Tenha cuidado se estiver tomando esses medicamentos simultaneamente.
3. Síndrome serotoninérgica: é menos comumente observada e já foi descrita previamente. Obviamente, as pacientes devem ser informadas do risco e orientadas para que possam reconhecer os sinais e sintomas.
4. Sintomas de abstinência: parar os IRSs abruptamente pode levar a sintomas de abstinência, como tontura, náusea, dor de cabeça, irritabilidade e mudanças de humor. Diminuir gradualmente a medicação sob a orientação de um profissional de saúde pode ajudar a mitigar os efeitos da abstinência.

Interações medicamentosas

1. IMAOs: combinar IRSs com IMAOs pode levar à síndrome serotoninérgica. Deve haver um intervalo significativo (geralmente duas semanas ou mais) entre a interrupção de um IMAO e o início de um IRS.
2. Serotoninérgicos: combinar IRSs com outros medicamentos serotoninérgicos, como IRSs ou triptanos

(usados para enxaquecas), também pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.

3. Anticoagulantes e antiagregantes plaquetários: os ISRSs podem aumentar o risco de sangramento quando tomados com medicamentos anticoagulantes, como a varfarina, ou antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico.
4. Anti-hipertensivos: os ADTs podem interagir com alguns medicamentos das classes dos betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e clonidina, podendo causar efeito aditivo ou antagônico na pressão arterial.
5. Inibidores da enzima CYP450: alguns medicamentos que inibem o sistema enzimático CYP450 podem aumentar os níveis sanguíneos dos ISRSs, o que pode levar a efeitos colaterais ou toxicidade.

GABAPENTINOIDES – QUANDO E COMO UTILIZAR?

Descrição

Os gabapentinoides são fármacos da classe dos anticonvulsivantes. Eles são análogos do ácido gama-aminobutírico (GABA), que é um dos principais neurotransmissores inibitórios do SNC. As substâncias que representam essa classe são a gabapentina e a pregabalina. Como dito, eles foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento da epilepsia na década de 1990, mas rapidamente foram incorporados como medicamentos para o tratamento das dores no início do século, especialmente da dor neuropática. Atualmente há uma vasta evidência que suporta seu uso como primeira linha de tratamento dessa condição.^(14,15) Apesar de ser mais nova e ter menos trabalhos na literatura, a pregabalina parece ter a mesma eficácia.⁽¹⁶⁾ É importante ressaltar, porém, que o uso indiscriminado, sem critérios claros, para o tratamento da dor pélvica crônica em mulheres não tem suporte na literatura.⁽¹⁷⁾

Mecanismos de ação

Os gabapentinoides exercem seus efeitos analgésicos por meio dos seguintes mecanismos:⁽¹⁸⁾

1. Inibição de canais de cálcio: os gabapentinoides se ligam principalmente à subunidade $\alpha 2\delta$ de canais de cálcio dependentes de voltagem no SNC, reduzindo a entrada de cálcio nos neurônios. Essa ação diminui a liberação de neurotransmissores e a excitabilidade neuronal, contribuindo para a modulação da dor.
2. Atividade GABAérgica: os gabapentinoides podem aumentar a neurotransmissão do GABA, o que pode inibir a sinalização excessiva nos caminhos da dor.

Eficácia na dor crônica

Ensaios clínicos e evidências do mundo real apoiam o uso dos gabapentinoides no manejo de condições de dor crônica, incluindo neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e dor lombar crônica. A pregabalina foi aprovada pelo FDA para essas indicações e demonstrou eficácia na redução da dor e melhoria da qualidade de vida.

Recomendações de doses

O perfil de efeitos colaterais é melhor que o dos antidepressivos, mas nós também recomendamos o início com baixa dose e progressão paulatina para reduzir a taxa de efeitos colaterais e, conseqüentemente, evitar a perda de adesão. Enquanto a gabapentina tem um perfil farmacocinético não linear, a pregabalina apresenta uma relação linear entre a dose usada e a concentração plasmática. Essa particularidade da farmacodinâmica faz com que a pregabalina tenha posologia mais confortável (duas vezes ao dia, em vez de três como no uso da gabapentina) e tenha resultados efetivos observados mais rapidamente (após um dia de uso, comparado a 9-10 da gabapentina). Em média, leva cerca de 5-6 semanas para obter um resultado significativo (redução de ao menos 30% nos escores iniciais de dor).

Antes de iniciar a prescrição, o profissional deve ter em mente que o objetivo é manter a menor dose efetiva possível. Com base nisso, as recomendações são as seguintes:

Gabapentina: a dose inicial é de 900 mg/dia dividida em três tomadas (três comprimidos de 300 mg/dia). É usual fazer um esquema progressivo: 300 mg no dia 1, 600 mg no dia 2 e 900 mg a partir do dia 3. A partir de então, pode-se progredir com incrementos de 300 mg/dia a cada 4-5 dias até uma dose total de 1.800 mg/dia. Não existem dados suficientes associados a melhora considerável acima dessa dose. Não se deve ultrapassar 3.600 mg/dia. Há opções mais conservadoras para a progressão das doses, por exemplo: 300 mg/dia na semana 1, 600 mg/dia na semana 2, 900 mg/dia na semana 3, seguido de aumentos quinzenais ou mesmo mensais até a dose total de 1.800 mg/dia.

Pregabalina: a dose inicial é de 150 mg/dia dividida em duas tomadas (dois comprimidos de 75 mg/dia). É usual fazer um esquema progressivo: 75 mg no dia 1, 150 mg no dia 2. A partir de então, pode-se progredir com incrementos de 75 mg/dia a cada três dias até uma dose total de 450 mg/dia. Não existem dados suficientes associados a melhora considerável acima dessa dose. Não se deve ultrapassar 600 mg/dia. Também há opções mais conservadoras para a progressão das doses, por exemplo: 50-75 mg/dia na semana 1, 100-150 mg/dia na semana 2, 150 mg/dia na semana 3, seguido de aumentos semanais ou mesmo quinzenais até a dose total de 450 mg/dia.

Efeitos colaterais

Os gabapentinoides geralmente são bem tolerados, mas não estão isentos de efeitos colaterais. Efeitos adversos comuns incluem tontura, sonolência, edema periférico, ganho de peso, boca seca, náusea, visão embaçada e mudança de humor. A pregabalina está associada a menor risco de efeitos adversos, em comparação com a gabapentina, devido à sua farmacocinética mais previsível. Raramente, os gabapentinoides podem causar efeitos colaterais graves, como angioedema e depressão respiratória, especialmente em doses elevadas ou quando combinados com outros depressores do SNC.

Riscos e precauções

1. Pensamentos suicidas: como acontece com muitos medicamentos que afetam o SNC, algumas pessoas, especialmente crianças, adolescentes e adultos jovens, podem ter um aumento nos pensamentos ou comportamentos suicidas ao tomar gabapentinoides. O monitoramento próximo e a comunicação regular com um profissional de saúde são importantes durante as primeiras semanas de tratamento.
2. Sintomas de abstinência: parar abruptamente de tomar gabapentinoides pode levar a sintomas de abstinência, incluindo ansiedade, insônia, náuseas e sudorese. A redução gradual da medicação sob a orientação de um profissional de saúde pode ajudar a mitigar os efeitos da abstinência.

Interações medicamentosas

1. Opioides: combinar gabapentinoides com opioides, como hidrocodona ou oxicodona, pode aumentar o risco de depressão respiratória e *overdose*. Essa combinação tem sido associada a maior risco de mortes relacionadas a opioides.
2. Álcool e sedativos: misturar gabapentinoides com álcool ou outros depressores do SNC (por exemplo, benzodiazepínicos) pode aumentar a sedação e prejudicar as habilidades cognitivas e motoras.
3. Antiácidos: antiácidos que contêm alumínio ou magnésio podem reduzir a absorção dos gabapentinoides, se tomados simultaneamente. É aconselhável tomar esses medicamentos com pelo menos duas horas de diferença.
4. Medicamentos antiepilépticos: alguns medicamentos antiepilépticos, como fenitoína ou carbamazepina, podem reduzir a eficácia dos gabapentinoides e exigir ajustes na dose.
5. Interações com o CYP450: embora os gabapentinoides em si não interajam significativamente com o CYP450, outros medicamentos que interagem com as enzimas do CYP450 podem afetar o metabolismo dos gabapentinoides.

CANABINOIDES – QUANDO E COMO UTILIZAR?

Descrição

Os canabinoides, tanto naturais quanto sintéticos, têm ganhado atenção por seu potencial efeito analgésico no tratamento das dores crônicas.^(19,20) Embora possa ser um tanto quanto precoce inserirmos essa classe de drogas neste *statement*, isso nos parece pertinente em vista da grande demanda que temos observado na prática clínica e do uso difundido que se tem percebido na busca pelo uso da cannabis *in natura* e dos produtos contendo canabinoides, assim como do aumento das prescrições médicas para esse fim. A *International Association for the Study of Pain* (IASP), uma das principais entidades mundiais na área de *expertise*, publicou em 2021 um *statement position*⁽²¹⁾ reconhecendo

a legitimidade da experiência de vida das pessoas que reportam a melhora das suas dores com o uso da cannabis e canabinoides, mas deixando explícito que a entidade não endossa o uso até que investigações rigorosas e resultados robustos mostrem claramente os benefícios e os riscos do seu uso em humanos.

Mecanismos de ação

Os canabinoides exercem seus efeitos analgésicos por meio do sistema endocanabinoide. Os mecanismos-chave incluem:

6. Ativação do receptor canabinoide (CB1): os receptores CB1 no SNC modulam a percepção da dor, inibindo a liberação de neurotransmissores envolvidos na sinalização da dor.
7. Ativação do receptor CB2: os receptores CB2, encontrados principalmente no sistema imunológico, podem reduzir a inflamação, que muitas vezes é um componente da dor crônica e neuropática.
8. Liberação de endocanabinoides: os canabinoides podem aumentar a atividade de endocanabinoides, como a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que desempenham papéis na modulação da dor.

Eficácia na dor crônica

Ensaio clínico e estudos observacionais têm demonstrado resultados mistos em relação à eficácia dos canabinoides no manejo da dor crônica. Algumas pessoas relatam alívio significativo da dor, enquanto outras não experimentam os mesmos benefícios. A variabilidade nas respostas individuais e no tipo específico e na dose de canabinoides usados pode contribuir para essas discrepâncias.⁽²²⁾

Recomendações de doses

Os canabinoides, via de regra, são seguros.⁽²³⁾ Mas até o momento, no universo da dor pélvica crônica, não há literatura robusta que suporte este *statement* para recomendar uma dose definida ou margem de segurança para a população. O uso fora de ambientes controlados deve ser desestimulado até que dados suficientemente adequados suportem o uso. Os profissionais e as pacientes precisam estar cientes de que há evidências de que essa classe de medicamentos pode ter potenciais efeitos danosos para algumas pessoas, principalmente adolescentes e portadoras de distúrbios psiquiátricos.⁽²⁴⁾ Outra questão importante é o *status* legal dos derivados, que varia amplamente entre as jurisdições. Os profissionais de saúde devem estar cientes das regulamentações locais e prescrever canabinoides de acordo com a lei.⁽²⁵⁾

Efeitos colaterais

O uso de canabinoides está associado a vários efeitos colaterais, incluindo tontura, boca seca, aumento do apetite, sedação e comprometimento cognitivo, prejudicando a coordenação e os tempos de reação. Além disso, existem preocupações quanto ao potencial de dependência e abstinência. É essencial considerar a saúde geral do paciente,

interações medicamentosas potenciais e resposta individual ao usar canabinoides para o manejo da dor.

Riscos e precauções

1. Psicose e ansiedade: em algumas pessoas, especialmente aquelas com predisposição a condições psiquiátricas, os canabinoides podem desencadear ou piorar sintomas psicóticos ou ansiedade.
2. Paranoia: algumas pessoas podem experimentar sentimentos acentuados de paranoia ou ansiedade ao usar canabinoides.
3. Prejuízo da memória e função cognitiva: o uso prolongado de canabinoides, especialmente em doses elevadas, pode afetar a memória, a atenção e a função cognitiva.
4. Efeitos cardiovasculares: os canabinoides podem causar alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial, o que pode ser preocupante para pessoas com problemas cardíacos.
5. Efeitos respiratórios: fumar cannabis pode levar a problemas respiratórios semelhantes aos causados pelo tabaco, incluindo bronquite crônica e problemas pulmonares.
6. Dependência: o uso prolongado de canabinoides pode levar a dependência física e psicológica em algumas pessoas.
7. Síndrome de abstinência: parar de usar canabinoides após o uso regular pode resultar em sintomas de abstinência, incluindo irritabilidade, insônia, perda de apetite e alterações de humor.

Interações medicamentosas

1. Álcool: combinar canabinoides com álcool pode aumentar o risco de sonolência, coordenação prejudicada e comprometimento cognitivo.
2. Depressores do SNC: combinar canabinoides com outros depressores do SNC, como benzodiazepínicos, opioides ou medicamentos sedativos, pode potencializar os efeitos sedativos e aumentar o risco de depressão respiratória.
3. Anticoagulantes: alguns canabinoides, como o THC, podem interagir com anticoagulantes, afetando potencialmente seus efeitos anticoagulantes.
4. Interações com o CYP450: certos canabinoides podem interagir com o sistema enzimático. Isso pode afetar o metabolismo e a eficácia de outros medicamentos.
5. Medicamentos antipsicóticos: combinar canabinoides com medicamentos antipsicóticos pode resultar em aumento da sedação e comprometimento cognitivo.
6. IMAOs: combinar canabinoides com IMAOs pode resultar em efeitos imprevisíveis e geralmente não é recomendado.

Considerações finais

Com base nas melhores evidências atuais, nós recomendamos como primeira linha para o tratamento da dor neuropática e nociplástica o seguinte, na ordem de prioridade:

- Dor neuropática:
 1. Gabapentinoide
 2. Antidepressivo tricíclico
 3. Antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina
- Dor nociplástica:
 1. Antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina
 2. Gabapentinoide
 3. Antidepressivo tricíclico

Referências

1. Siqueira-Campos VM, de Deus MS, Poli-Neto OB, Rosa-E-Silva JC, de Deus JM, Conde DM. Current challenges in the management of chronic pelvic pain in women: from bench to bedside. *Int J Womens Health*. 2022;14:225-44. doi: 10.2147/IJWH.S224891
2. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1):CD004753. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4
3. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-47. doi: 10.1093/humupd/dmu025
4. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu I, Malfliet A, et al. Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med*. 2021;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203
5. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
6. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, Finnerup NB, Day RO, McLachlan A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ*. 2023;380:e072415. doi: 10.1136/bmj-2022-072415
7. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating chronic pain with SSRIs: what do we know? *Pain Res Manag*. 2016;2016:2020915. doi: 10.1155/2016/2020915
8. Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. Depression and pain: use of antidepressants. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):384-402. doi: 10.2174/1570159X19666210609161447
9. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483. doi: 10.3390/ijms18112483
10. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res*. 2019;12:1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925
11. Fanelli D, Weller G, Liu H. New serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and their anesthetic and analgesic considerations. *Neurol Int*. 2021;13(4):497-509. doi: 10.3390/neurolint13040049
12. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD014682. doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2
13. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2020;130(1):71-82. doi: 10.1080/00207454.2019.1664510
14. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4
15. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419838383. doi: 10.1177/2058738419838383
16. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9):CD011790. doi: 10.1002/14651858.CD011790.pub2
17. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, Middleton LJ, Koscielniak M, Szubert W, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10255):909-17. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31693-7

18. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. 2020;14(2):104-14. doi: 10.1177/2049463720912496
19. Villanueva MR, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, Saddik SE, et al. Efficacy, safety, and regulation of cannabidiol on chronic pain: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(7):e26913. doi: 10.7759/cureus.26913
20. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2
21. IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *Pain*. 2021;162 Suppl 1:S1-2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002265
22. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-based products for chronic pain: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2022;175(8):1143-53. doi: 10.7326/M21-4520
23. Sachs J, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Safety and toxicology of cannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):735-46. doi: 10.1007/s13311-015-0380-8
24. Hill KP, Gold MS, Nemeroff CB, McDonald W, Grzenda A, Widge AS, et al. Risks and benefits of cannabis and cannabinoids in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2022;179(2):98-109. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.21030320
25. Oliveira RA, Baptista AF, Sá KN, Barbosa LM, Nascimento OJ, Listik C, et al. Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):741-52. doi: 10.1590/0004-282X20200166

Omero Benedicto Poli Neto

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Julio Cesar Rosa e Silva

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Carlos Alberto Petta

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil. Clínica Fertilidade & Vida, Campinas, SP, Brasil.

Serviço de Reprodução Assistida, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

Carlos Augusto Pires Costa Lino

Hospital Aliança, Salvador, BA, Brasil.

Instituto de Perinatologia da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Eduardo Schor

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Helizabet Salomão Abdalla Ayroza Ribeiro

Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

João Nogueira Neto

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Marcia Cristina França

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Márcia Mendonça Carneiro

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Marco Aurélio Pinho de Oliveira

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Marcos Tcherniakovsky

Setor de Videoendoscopia Ginecológica e Endometriose, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Maurício Simões Abrão

Divisão de Ginecologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Raquel Papandreu Dib

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Ricardo de Almeida Quinteiros

Núcleo de Endometriose, Hospital Porto Dias, Belém, PA, Brasil.

Sergio Podgaec

Disciplina de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Sidney Pearce

Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FebRASGO)

Presidente:

Ricardo de Almeida Quinteiros

Vice-presidente:

Márcia Mendonça Carneiro

Secretário:

Carlos Augusto Pires Costa Lino

Membros:

Carlos Alberto Petta

Eduardo Schor

Helizabet Salomão Abdalla

João Nogueira Neto

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Julio Cesar Rosa e Silva

Marcia Cristina França

Marco Aurélio Pinho de Oliveira

Marcos Tcherniakovsky

Maurício Simões Abrão

Omero Benedicto Poli Neto

Raquel Papandreu Dib

Sergio Podgaec

Sidney Pearce