



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Faculdade de Medicina de Botucatu

*Dailson Mamede Bezerra*

**Uso de anticonvulsivantes no tratamento de dor lombar crônica  
com ou sem radiculopatia:  
revisão sistemática da literatura e metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

**Orientadora:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Bono Fukushima

**Coorientadores:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Paolucci El Dib

Prof Dr Edison Iglesias de Oliveira Vidal

**BOTUCATU**

**2017**

***Dailson Mamede Bezerra***

**Uso de anticonvulsivantes no tratamento de dor lombar crônica  
com ou sem radiculopatia:  
revisão sistemática da literatura e metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

**Orientadora:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Bono Fukushima

**Coorientadores:**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Paolucci El Dib

Prof Dr Edison Iglesias de Oliveira Vidal

**BOTUCATU**

**2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Bezerra, Dailson Mamede.

Uso de anticonvulsivantes para o tratamento de dor lombar crônica com ou sem radiculopatia : revisão sistemática da literatura com meta-análise / Dailson Mamede Bezerra. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernanda Bono Fukushima

Coorientador: Regina El Dib

Coorientador: Edison Vidal

Capes: 40102130

1. Anticonvulsivantes. 2. Nervo ciático. 3. Dor lombar.  
4. Dor intratável. 5. Ensaio clínico.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes; Ciática; Dor; Dor crônica; Dor lombar.

***Dailson Mamede Bezerra***

**Uso de anticonvulsivantes no tratamento de dor lombar crônica  
com ou sem radiculopatia:  
revisão sistemática da literatura e metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

**Presidente e Orientadora:**

Prof<sup>a</sup> Ass. Dr<sup>a</sup> Fernanda Bono Fukushima

Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Associado Guilherme Antônio Moreira de Barros  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

---

Prof<sup>a</sup> Associada Lais Helena Navarro e Lima  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

---

Prof. André Marques Mansano  
Singular – Centro de Controle da Dor e Hospital Israelita Albert Einstein – SP

---

Prof. Sanderland José Tavares Gurgel  
Universidade Estadual de Maringá

Botucatu, 20 de fevereiro de 2017, às 14horas.

*Dedicatória*

*A Deus, quem me deu oportunidades e meios para a realização deste projeto.*

*A meus pais, por seu amor incondicional e apoio.*

*Agradecimentos*

*A professora Dra. Fernanda Bono Fukushima,  
pela dedicação e disponibilidade na orientação desta tese. Mas, acima de tudo,  
por ter ido muito além de seu papel como orientadora, estendendo-me também sua  
amizade.*

*Ao Departamento de Anestesiologia e disciplina de Terapia Antálgica e  
Cuidados Paliativos, por me abrir portas para o início de uma história acadêmica no  
âmbito na UNESP-FMB.*

*Ao Prof. Dr. Guilherme Moreira de Barros, por me permitir ter o privilégio  
de conhecer e fazer parte da residência em Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos da  
UNESP-FMB, assim fomentando meu interesse pelo tratamento da dor.*

*À minha coorientadora, Profa. Dra. Regina El Dib, pelo acolhimento,  
conhecimentos compartilhados e entusiasmo pelo ensino.*

*Ao meu coorientador, Prof. Dr. Edison Oliveira Vidal, por sua inestimável  
orientação e revisão técnica desta tese. Sua expertise e incansável disponibilidade me  
inspiraram.*



*Epígrafe*

*Sendo assim, tudo quanto vier à mão para realizar, faze-o com o melhor das tuas forças...”*

**Eclesiastes 9:10**

*Resumo*

Bezerra DM. Uso de anticonvulsivantes no tratamento de dor lombar crônica: revisão sistemática da literatura e metanálise. 2016. 171p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu. UNESP-Universidade. Estadual Paulista.

## RESUMO

**Introdução:** Anticonvulsivantes têm sido amplamente utilizados no tratamento de dores neuropáticas, incluindo dor lombar crônica com componente ciático, uma forma comum de radiculopatia lombosacral. Apesar de esta dor ser frequentemente tratada com analgésicos simples ou opioides, os anticonvulsivantes têm sido empregados isoladamente ou em terapia combinada. A razão de seu uso seria a abordagem do componente neuropático e de desfechos secundários associados ao quadro, como incapacidade, déficits neurológicos, bem-estar, alterações do humor, entre outros sintomas. Apesar de alguns anticonvulsivantes terem sido estudados em ensaios clínicos seu uso permanece controverso. **Objetivo:** O objetivo desta revisão foi avaliar a efetividade e segurança do uso de anticonvulsivantes no tratamento da dor lombar crônica com ou sem radiculopatia. **Método:** Revisão sistemática realizada por meio de plataformas eletrônicas buscou identificar estudos de avaliação da efetividade e segurança do uso de anticonvulsivantes no tratamento da lombalgia com ou sem radiculopatia. Não houve restrições de idiomas. A data da busca mais recente foi 14 de dezembro de 2016. Incluímos todos os ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de anticonvulsivantes versus placebo, anticonvulsivantes versus outros tratamentos e a associação de anticonvulsivantes com outros tratamentos, que incluiu tanto tratamentos farmacológicos quanto não farmacológicos. **Resultados:** Foram incluídos 18 ensaios clínicos com um total de 1691 participantes. A maioria dos ensaios foi considerada como de baixo risco ou risco incerto de viés. A falta de clareza em relação ao risco de viés nos ensaios foi amplamente decorrente do relato inadequado de desfechos. Oito ensaios compararam anticonvulsivantes versus placebo. Evidência de baixa qualidade não demonstra diferença entre grupos na melhora média da dor (Diferença Média (DM) -8,08, Intervalo de confiança (IC) 95% -16,77 a 0,62). Evidência de qualidade moderada indica que o topiramato é eficaz na melhora da incapacidade (DM -4,64, IC 95% -6,65 a -2,64) e que a gabapentina é mais efetiva na melhora do déficit sensitivo e (DM -1,18, IC 95% -1,49 a -0,87), respectivamente. Evidência de alta qualidade destacou maior frequência de efeitos adversos relacionados ao uso de anticonvulsivantes (Risco Relativo (RR) 1,50, IC 95% 1,14 a 1,98). Não houve diferença entre grupos com relação a medidas globais de melhora, incapacidade relacionada à região lombar e estado geral de saúde. Quatro ensaios compararam anticonvulsivantes com outros tratamentos. Seis ensaios comparam anticonvulsivantes com tratamentos ativos contra tratamentos ativos isoladamente. Não houve suficiente evidência de diferença entre grupos com relação a medidas globais de melhora, incapacidade relacionada à região lombar, estado geral de saúde e incidência de efeitos colaterais. **Conclusões:** qualidade de evidência baixa não permite afirmar que anticonvulsivantes, isoladamente ou em associação com outros tratamentos, são mais efetivos na melhora da média da intensidade da dor quando comparados ao placebo e a outras intervenções. Além disso, de forma geral, baixa evidência não demonstrou diferença entre tratamentos com relação a medidas globais de melhora, incapacidade relacionada à região lombar, déficits neurológicos e estado geral de saúde. Esta é provavelmente uma classe farmacológica segura, com poucos efeitos colaterais graves. Esta revisão ressalta a necessidade da realização de novos ensaios clínicos bem delineados, comparando-se anticonvulsivantes com outros grupos controle para, adicionalmente, avaliar sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes; Dor; Dor crônica; Dor lombar; Ciática; Neuralgia

*Abstract*

Bezerra DM. Anticonvulsants for Chronic Low back pain: systematic review and meta-analysis. Botucatu. 2016. 171p. PhD Thesis. Botucatu Medical School. UNESP-Univ. Estadual Paulista.

## ABSTRACT

**Introduction:** Anticonvulsants have been widely used in the treatment neuropathic pain, including chronic low back pain with sciatica, a common form of lumbosacral radiculopathy. Although chronic low back pain can often be managed with simple analgesic regimens or weak to moderate opioid analgesics, anticonvulsants have been frequently used as single or as part of combined therapies in severe presentations of this condition. The rationale behind their use is to approach the neuropathic component of pain that is frequently associated to back pain syndromes as well as to improve other secondary outcomes, like disability, neurological deficits, well being, mood disorders and other symptoms. Although several anticonvulsants have been studied in clinical trials their use remains. **Objective:** The aim of this review was to assess the effectiveness and safety of anticonvulsants for the management of chronic low-back pain, with or without radiculopathy. **Methods:** Randomised controlled trials were obtained from electronic databases aiming to assess the effectiveness and safety of anticonvulsants in the treatment of chronic low back pain with or without radiculopathy. We imposed no language restrictions. The date of the most recent search was 14th December 2016. We included randomised controlled trials that compared use of anticonvulsant versus placebo, anticonvulsants versus other active treatment and the association of anticonvulsants with other active treatments, which included both non-pharmacologic or pharmacologic treatments. **Results:** We included 18 trials with a total of 1691 randomized participants. The majority of the trials were deemed to be at low or unclear risk. Lack of clarity regarding risk of bias was largely due to poor reporting. Eight trials compared anticonvulsants versus placebo. Low-quality evidence suggested that there is no difference between anticonvulsants and placebo for mean pain improvement (Mean Difference (MD) -8,08, 95% Confidence Interval (CI) -16,77 to 0,62). Moderate-quality evidence indicated topiramate to be more effective for disability improvement (MD -4,64, 95% CI -6,65 to -2,64) and gabapentin for sensory deficit improvement (MD -1,18, 95% CI -1,49 to -0,87), respectively. High-quality evidence pointed to superior side effects occurrence with anticonvulsants (Relative Risk (RR) 1,50, 95% CI 1,14 to 1,98). There was no evidence of difference between groups regarding global measures of improvements, back-specific disability and generic health status. Four trials compared anticonvulsants versus other treatments. Six trials compared anticonvulsants plus active treatments versus active treatments alone. There was insufficient evidence of a difference between groups regarding, global measures of improvements, back-specific disability, generic health status and side effects occurrence. **Conclusions:** low-quality evidence do not suggest that anticonvulsants alone or in association with other treatments are more effective on mean pain improvement compared with placebo and other interventions. Furthermore, in general, low-quality evidence showed no difference between treatments regarding global measure of improvement, back-specific disability, neurological deficits and generic health status. However this is likely a safe class of drug, with few serious side effects. This review underlines the need to conduct more well-designed trials, comparing anticonvulsants with other control groups to further assess their efficacy and safety.

**Keywords:** Anticonvulsants; Pain; Chronic Pain; Low back pain; Sciatica; Neuralgia

*Lista de Figuras*

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de estudos extraídos nas bases de dados.....	46
<b>Figura 2</b>	Risco de viés: julgamento dos autores em relação ao risco de viés apresentados em porcentagens incluindo todos os estudos da revisão.....	54
<b>Figura 3</b>	Síntese do risco de viés em cada estudo.....	55

#### **Anticonvulsivantes versus placebo**

<b>Figura 4</b>	Desfecho: melhora média da dor medida por escala contínua.....	62
<b>Figura 5</b>	Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com doença de base.....	64
<b>Figura 6</b>	Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com sua distribuição.....	66
<b>Figura 7</b>	Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com diferentes anticonvulsivantes.....	67
<b>Figura 8</b>	Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Yildirim et al. (2003).....	68
<b>Figura 9</b>	Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Malik et al. (2015).....	68
<b>Figura 10</b>	Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Levendoglu et al. (2004).....	69
<b>Figura 11</b>	Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudos crossovers .....	69
<b>Figura 12</b>	Desfecho: incapacidade relacionada à região lombar (Índice de Incapacidade de Oswestry).....	71
<b>Figura 13</b>	Desfecho: melhora média de déficits neurológicos (sensitivo e motor). Representação de metanálise.....	72
<b>Figura 14</b>	Desfecho: incidência de efeitos colaterais sem gravidade.....	74



# *Lista de Tabelas*

<b>Tabela 1</b> - Frequência de efeitos adversos (anticonvulsivantes versus placebo).....	74
<b>Tabela 2</b> - Frequência de efeitos adversos (anticonvulsivantes versus tratamento ativo).....	80

# *Lista de abreviaturas*

AINES	Anti-inflamatórios não Esteroidais
DLC	Dor Lombar Crônica
DB	Dailson Bezerra
DM	Diferença Média
EAV	Escala Analógica Visual
ENV	Escala Numérica Verbal
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EQ-5D	EuroQol Questionário de 5 Dimensões
ex.	por exemplo
FBF	Fernanda Bono Fukushima
GDS	Escala de Depressão Geriátrica
IC	Intervalo de Confiança
ITT	Análise por Intenção de Tratamento
$I^2$	Heterogeneidade
LANSS	Escala Sinais e Sintomas Neuropáticos de Leeds
mBPI-sf	Questionário Resumido Modificado da Dor
MPQ-2	Questionário da Dor de McGill
PGA	Avaliação Global do Paciente
PPI	Intensidade Presente da Dor
PRI	Índice de Graduação da Dor
PR	Liberação Prolongada
RDQ	Questionário de Incapacidade de Roland Morris
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco Relativo
RRA	Redução do Risco Absoluto
RED	Regina El Dib
SDCR	Síndrome de Dor Complexa Regional
SF-MPQ	Questionário Resumido de Dor de McGill
SF-12	Questionário Resumido Sobre Qualidade de Vida
SF-36	Questionário Sobre Qualidade de Vida
TOI	Tamanho Ótimo da Informação
TRAM/APAP	Tramadol/paracetamol

# *Sumário*

<b>FICHA CATALOGRÁFICA</b>	<b>3</b>
<b>DEDICATÓRIA</b>	<b>5</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>8</b>
<b>EPÍGRAFE</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>15</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>17</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>29</b>
<b>SUMÁRIO</b>	<b>31</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>30</b>
<b>MÉTODOS</b>	<b>32</b>
<b>3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS</b>	<b>33</b>
3.1.1 TIPOS DE ESTUDOS	33
3.1.2 PARTICIPANTES	33
3.1.3 INTERVENÇÕES	33
<b>3.2 MEDIDAS DE DESFECHO</b>	<b>34</b>
3.2.1 DESFECHOS PRIMÁRIOS	34
3.2.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	34
<b>3.3 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS</b>	<b>35</b>
3.3.1 BUSCAS ELETRÔNICAS	35
3.3.2 OUTRAS FONTES DE BUSCA	36
<b>3.4 COLETA DE DADOS E ANÁLISE</b>	<b>36</b>
3.4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS	36
3.4.2 EXTRAÇÃO DE DADOS	36
3.4.3 AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA CLÍNICA	36
<b>3.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	<b>37</b>
<b>3.6 MEDIDA DE EFEITO DOS TRATAMENTOS</b>	<b>39</b>
<b>3.7 UNIDADE DE ANÁLISE DE PROBLEMAS</b>	<b>40</b>
<b>3.8 LIDANDO COM A AUSÊNCIA DE DADOS</b>	<b>40</b>
<b>3.9 AVALIAÇÃO DA HETEROGENEIDADE</b>	<b>40</b>
<b>3.10 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS RELATOS</b>	<b>41</b>

<b>3.11 SÍNTESE DOS DADOS</b>	<b>41</b>
3.11.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS (TABELAS SOF)	41
<b>3.12 ANÁLISE DE SUBGRUPOS E INVESTIGAÇÃO DE HETEROGENEIDADE</b>	<b>42</b>
<b>3.13 SENSIBILIDADE DA ANÁLISE</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>44</b>
<b>4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	<b>45</b>
4.1.1 RESULTADOS DA PESQUISA	45
4.1.2 ESTUDOS INCLUÍDOS	47
<b>4.2 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	<b>54</b>
4.2.1 VIÉS DE SELEÇÃO	56
4.2.2 VIÉS DE PERFORMANCE E DETECÇÃO	57
4.2.3 VIÉS DE ATRITO	58
4.2.4 VIÉS DE RELATO	59
4.2.5 OUTRAS FONTES DE VIÉS	60
<b>4.3 EFEITO DAS INTERVENÇÕES</b>	<b>60</b>
4.3.1 ANTICONVULSANTES VERSUS PLACEBO	61
<i>DESFECHO PRIMÁRIO</i>	61
DESFECHOS SECUNDÁRIOS	70
4.3.2 ANTICONVULSIVANTES VERSUS OUTROS TRATAMENTOS ATIVOS	75
DESFECHOS SECUNDÁRIOS	78
4.3.3 ANTICONVULSIVANTES EM COMBINAÇÃO COM OUTROS TRATAMENTOS ATIVOS VERSUS ESTES	
TRATAMENTOS ATIVOS UTILIZADOS SEPARADAMENTE	81
DESFECHO PRIMÁRIO	81
DESFECHOS SECUNDÁRIOS	83
<b>DISCUSSÃO</b>	<b>86</b>
<b>5.1 ANÁLISE DOS DESFECHOS DOS GRUPOS DE COMPARAÇÃO</b>	<b>87</b>
<b>5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA</b>	<b>98</b>
<b>5.3 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA</b>	<b>101</b>
<b>5.4 POTENCIAIS VIESES DO PROCESSO DE REVISÃO</b>	<b>103</b>
<b>5.5 ACORDOS E DESACORDOS COM OUTROS ESTUDOS E REVISÕES</b>	<b>104</b>
<b>5.6 IMPLICAÇÕES PARA FUTUROS ESTUDOS</b>	<b>107</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>108</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>110</b>
<b>7.1 ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	<b>111</b>

<b>7.2 ESTUDOS EXCLUÍDOS</b>	<b>113</b>
<b>7.3 ESTUDOS QUE AGUARDAM CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>116</b>
<b>7.4 ESTUDOS EM ANDAMENTO</b>	<b>116</b>
<b>7.5 OUTRAS REFERÊNCIAS</b>	<b>116</b>
<b>APÊNDICES</b>	<b>124</b>
<b>APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUCA NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICE 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICE 3 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS</b>	<b>163</b>
<b>APÊNDICE 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS QUE AGUARDAM CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>164</b>
<b>APÊNDICE 5 - TABELA DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA</b>	<b>166</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO 1 - PROTOCOLO DE PESQUISA</b>	<b>170</b>
<b>ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FMB - UNESP</b>	<b>171</b>



# *Introdução*

## 1 INTRODUÇÃO

A dor lombar crônica está entre as síndromes dolorosas que causam grande perda da qualidade de vida, absenteísmo ao trabalho e incapacidade precoce (Katz, 2002). Estima-se que são perdidos 149 milhões de dias trabalhados ao ano devido a esta entidade clínica (Valfors, 1985; Gronblad et al., 2001). Os custos totais associados ao manejo da dor lombar nos EUA têm sido estimados em mais de US\$ 100 bilhões por ano (Katz, 2006).

Dados epidemiológicos apontam prevalência variando entre 10,2 e 23% da população geral (Freburger et al., 2009; Andersson et al., 1993); entretanto, estima-se que 84% dos adultos terá quadro de dor lombar em algum momento de suas vidas (Deyo & Tsui-Wu, 1987). Nos Estados Unidos da América é a segunda causa sintomática de procura por atendimento médico, sendo entendida como um problema de saúde pública (Cypress, 1983; Cassidy et al., 1988; Frymoyer & Cats-Baril, 1991; Katz, 2006). Os pacientes afetados padecem, não somente do quadro algico e restrições funcionais, mas também de risco aumentado de depressão, ganho de peso e piora na qualidade de vida (Nielson & Weir, 2001; Marcus, 2004).

A dor lombar pode advir de diferentes estruturas na coluna lombar, incluindo ligamentos intervertebrais, fibras externas do ânulo fibroso, facetas articulares, periósteo, musculatura paravertebral e fáscia, vasos sanguíneos e raízes nervosas que emergem da medula. A dor pode ocorrer por lesões traumáticas, alterações degenerativas, herniações com irritação da raiz nervosa adjacente, estenose medular, alterações anatômicas da coluna vertebral, doenças sistêmicas e/ou doenças viscerais (dor referida). Apesar da ampla variedade de fatores causais possíveis para o quadro, cerca de 85% dos pacientes não possuem diagnóstico definido dada a fraca associação entre os sintomas, as alterações anatômicas e os resultados de exames de imagem (White & Gordon, 1982; Nachemson, 1976).

O quadro de dor lombar geralmente apresenta evolução clínica favorável

e cerca de 95% dos pacientes apresentam melhora após 60 dias do início dos sintomas (Carey et al., 1995). Entretanto, aqueles que não apresentam melhora neste período de tempo desenvolverão quadro de dor crônica que pode durar mais de 3 meses e, em alguns casos, a vida toda (Cassidy et al., 2005).

A dor lombar crônica pode ser definida como dor que envolve a área entre a parte inferior da caixa torácica e a região glútea que persiste por mais de 12 semanas, (Airaksinen et al., 2006). A distinção entre a dor estritamente lombar e a dor lombar com componente radicular é importante para seu manejo clínico, apresentando também necessidade de pesquisas voltadas a seus aspectos individuais (Stynes et al., 2016).

Uma variedade de tratamentos tem sido proposta para o manejo da dor lombar crônica. Esses tratamentos envolvem medicação, educação, reabilitação, exercícios, programas de psicoterapia e procedimentos invasivos, tais como corticosteróides por via peridural. As diretrizes atuais sobre o manejo de dor lombar crônica ressaltam que, devido à natureza multidimensional desse tipo de dor, provavelmente nenhuma intervenção seja eficaz de modo isolado e que, portanto, múltiplas abordagens são necessárias para o seu manejo adequado (Airaksinen et al., 2006; Pillastrini et al., 2012).

Vários mecanismos têm sido propostos como contribuintes para a cronificação da dor lombar. Incluem fatores psicológicos, alterações no padrão de movimentos, neuroplasticidade e sensibilização central à dor, bem como remodelação do tecido conjuntivo (Langevin & Sherman, 2007). Alterações anormais associadas à neuroplasticidade e processamento da dor provavelmente desempenham papel importante na cronificação da dor lombar. Por exemplo, pacientes com dores lombares crônicas têm revelado menor densidade de substância cinzenta no córtex pré-frontal e no tálamo, possivelmente por causa da perda neuronal relacionada à toxicidade de neuroexcitações prolongadas. Além disso, resultados de estudos de neuroimagem funcional demonstraram que várias condições de dor crônica apresentam participação significativa do sistema nervoso central (Mackey & Maeda, 2004).

As síndromes dolorosas crônicas são categorizadas entre neuropáticas e nociceptivas; entretanto, entende-se que a dor neuropática não pode ser definida como um fenômeno “tudo ou nada” mas como um espectro que pode apresentar diferentes proporções em síndromes dolorosas antes classificadas como puramente nociceptivas. Uma revisão sistemática recente concluiu que o componente neuropático está presente tanto nas dores lombares crônicas como nas síndromes musculares (ex. a dor miofascial e a fibromialgia), mesmo na ausência de radiculopatia (Fishbain et al., 2014). Esse componente neuropático pode advir do processo de sensibilização central, potencialização de longo prazo ou lesão de nervo periférico (Xu et al., 2012; Fishbain et al., 2013).

Anticonvulsivantes (ou antiepilépticos) são um grupo heterogêneo de medicamentos que exercem o seu efeito por meio de uma variedade de mecanismos, tais como bloqueio de canais de iônicos (ex. canais de sódio e cálcio) e de receptores de neurotransmissores (ex. o ácido gama-aminobutírico e os receptores de glutamato). São usados principalmente no tratamento de síndromes de dor neuropática. Na verdade, certos medicamentos antiepilépticos estão entre as terapias de primeira linha para estas síndromes (Dworkin et al., 2007) e podem ser úteis na abordagem do componente neuropático das síndromes dolorosas lombares.

Os anticonvulsivantes podem agir na modulação de neurotransmissores nociceptivos (Dogrul et al., 2003; Markman & Dworkin, 2006; Woolf et al., 1998), fornecendo analgesia por intermédio da potencialização das vias inibitórias da dor e/ou limitação da hiperexcitação neuronal (Maizels & McCarberg, 2005).

Apesar de não se compreender ainda seu preciso mecanismo analgésico, pensa-se que outro modo pelo qual forneçam analgesia em lombociatalgias, seja por meio de processo de potencialização das vias inibitórias da dor e limitação de hiperexcitação neuronal (Maizels & McCarberg, 2005).

Deste modo, os anticonvulsivantes configuram-se como uma classe potencialmente útil no tratamento de pacientes com quadro de dor lombar crônica com ou sem componente doloroso radicular.

Apesar do seu uso na prática clínica, a literature médica não dispõe de revisão sistemática específica sobre a segurança e efetividade do uso desse fármaco no tratamento da dor lombar crônica.

*Objetivo*

## **2. OBJETIVO**

Comparar a efetividade e segurança do uso de anticonvulsivantes e de outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da dor lombar crônica, com ou sem radiculopatia.

*Métodos*



### **3 MÉTODOS**

O projeto deste estudo foi elaborado segundo o Manual de Revisão da Colaboração Cochrane (Higgins & Green, 2011). Vale ressaltar que o protocolo foi, inicialmente, submetido aos quatro revisores do Cochrane Back and Neck Group, aceito e publicado na forma de protocolo (Bezerra et al., 2014) (anexo 1).

Não houve necessidade de aprovação de comitê de ética por se tratar de uma revisão sistemática da literatura. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho aprovou esta isenção sob o número 111/2014 (Anexo 2 e Anexo 3).

#### **3.1 Critérios de seleção de estudos**

##### **3.1.1 Tipos de estudos**

Nesta revisão sistemática foram incluídos somente ensaios clínicos randomizados (ECR).

##### **3.1.2 Participantes**

Adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico de dor lombar não específica ou específica (ex. estenose espinal, herniação de discos intervertebrais, e fraturas vertebrais). Dor lombar foi definida como dor na região lombar, com ou sem dor na região sacral, regiões glúteas ou irradiação para os membros inferiores.

Foram incluídos ensaios clínicos com pacientes que apresentam síndromes dolorosas múltiplas ou generalizadas se mais que 50% dos participantes apresentassem dor lombar crônica ou quando os resultados fossem apresentados separadamente.

##### **3.1.3 Intervenções**

Não houve restrições quanto ao tipo de anticonvulsivante, dose ou

frequência de administração. Os anticonvulsivantes foram comparados ao placebo, nenhuma intervenção ou outros tratamentos ativos, incluindo tanto abordagens farmacológicas quanto não farmacológicas. Também foram considerados estudos nos quais a intervenção envolveu combinações de anticonvulsivantes com outros fármacos ou abordagens não farmacológicas.

### **3.2 Medidas de desfecho**

O tempo de seguimento foi categorizado para todos os desfechos em menor que 4 semanas, 1 a 3 meses, 4 a 8 meses e maior que 9 meses.

#### **3.2.1 Desfechos primários**

Melhora da dor, mensurada pelo percentual de pacientes com alívio da dor superior a 50% na escala numérica da dor. Também foi avaliada a ocorrência de melhora da média do escore de dor em escalas contínuas de mensuração validadas ou não validadas (ex. Escala Analógica Visual, Escalas Verbais e Numéricas e o questionário de avaliação da dor de McGill).

#### **3.2.2 Desfechos secundários**

- Medidas globais de melhora (ex. melhora global do paciente, proporção de pacientes recuperados, melhora subjetiva dos sintomas);
- Incapacidade relacionada à dor lombar (de acordo com o Questionário de Incapacidade Roland Morris ou pelo índice de Incapacidade de Oswestry);
- Déficits neurológicos (motor e sensitivo);
- Estado de saúde ou bem-estar geral (SF-36), retorno ao trabalho (medida pelo número de dias de ausência graças à doença ou pela proporção de pacientes que retornaram ao trabalho);
- Satisfação do paciente avaliada por autorelato ou por meio de

terceiros;

- Efeitos colaterais (ex. náuseas, vômitos, sonolência e ganho de peso);
- Inventário de Depressão de Beck.

### **3.3 Métodos de busca para identificação de estudos**

#### **3.3.1 Buscas eletrônicas**

Não houve restrições quando ao idioma. Para identificação dos estudos incluídos ou considerados para esta revisão foram desenvolvidas estratégias de busca para as seguintes bases de dados:

- Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane (CENTRAL),
- MEDLINE (1966 até o presente),
- EMBASE (1980 até o presente),
- Web of Science (1900 até o presente), e
- LILACS (1982 até o presente).

A estratégia de busca visava identificar ensaios clínicos randomizados que avaliaram qualquer anticonvulsivante no tratamento da dor lombar crônica. A busca foi atualizada até 14 de dezembro de 2016.

Utilizando o filtro desenvolvido por Duffy et al. (2014), uma pesquisa complementar no PubMed foi realizada de modo a selecionar estudos ainda não indexados no Medline. O site ClinicalTrials.gov e a plataforma de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (WHO ICTRP) também foram acessados para ensaios clínicos em andamento. As estratégias de busca utilizadas podem ser encontradas no APÊNDICE 1 (“Estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas”).

### **3.3.2 Outras fontes de busca**

Foram analisadas as listas de referências dos estudos identificados para obtenção de citações adicionais. Empresas farmacêuticas, autores e especialistas na área foram contactados para identificação de possíveis dados ainda não publicados.

## **3.4 Coleta de dados e análise**

### **3.4.1 Seleção de estudos**

Os estudos foram identificados na literatura de forma independente pelos autores: Dailson Bezerra (DB) e Fernanda Bono Fukushima (FBF). No caso de desacordos quanto à inclusão de determinado estudo, um terceiro autor foi consultado: Regina El Dib (RED).

### **3.4.2 Extração de dados**

Os dados foram extraídos de forma independente por dois autores (DB e FBF). Discrepâncias foram resolvidas por meio de discussão com o terceiro autor (RED). Foi utilizado formulário padrão de extração de dados contendo: características do estudo (design, métodos de aleatorizações), participantes, intervenções e resultados (tipos de desfechos, eventos adversos). A acurácia dos dados foi verificada antes da inserção dos dados no software estatístico da Colaboração Cochrane, Review Manager 5.3 2014.

### **3.4.3 Avaliação da relevância clínica**

A relevância clínica de cada estudo foi avaliada de acordo com os critérios recomendados pelo grupo Cochrane de revisão “Back and Neck” (van Tulder et al., 2003). Tais critérios consistem em cinco questões (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação) relacionadas a pacientes, intervenções e desfechos. Cada fator foi classificado como “sim”, “não”, ou “incerto” para indicar se o estudo apresentava informação

suficiente para determinar a relevância dos seus resultados para a população de pacientes em questão.

### 3.5 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade do estudo, foi utilizada a ferramenta da Colaboração Cochrane para verificação de viés (Higgins & Green, 2011).

- **Geração de sequência aleatória:** A sequência de alocação deve ser adequadamente gerada, por exemplo, por meio de tabelas de números aleatórios ou por meio de números aleatórios gerados por computador. Os estudos foram classificados como:
  - baixo risco de viés, se o método utilizado foi adequado ou improvável de produzir algum tipo de viés;
  - alto risco de viés, se o método utilizado (por exemplo, estudos quase randomizados) foi inadequado e susceptível a vies;
  - risco incerto de viés, quando não havia informação suficiente para avaliar se o método utilizado foi susceptível de viés;
  
- **Alocação sigilosa:** A alocação deve ser oculta adequadamente de uma forma que não permita que os investigadores ou participantes conheçam ou influenciem a alocação do grupo antes que o participante elegível tenha sido inserido no estudo (por exemplo, usando randomização central ou sequencialmente numerada, envelopes opacos e fechados mantidos por uma terceira pessoa). Os estudos foram classificados como:
  - baixo risco de viés, se o método utilizado (por exemplo, alocação central) é improvável de introduzir viés no efeito final;
  - risco incerto de viés, se não houve informação suficiente para

avaliar se o método utilizado foi susceptível de introduzir viés na estimativa do efeito;

- alto risco de viés, se o método utilizado (por exemplo, programação de alocação aleatória aberta) foi susceptível de viés.

• **Cegamento dos desfechos:** Na impossibilidade de cegamento do tratamento em si (ou seja, hospitalar e ambulatorial), foi considerado o mascaramento das medidas dos desfechos. O cegamento dos avaliadores foi considerado como:

- baixo risco de viés, se foi realizado corretamente, ou se a medida de resultado não foi susceptível à influência da ausência de encobertamento;
- risco incerto de viés, se não houve informação suficiente para avaliar se o tipo de mascaramento utilizado foi susceptível de viés na estimativa de efeito; ou
- alto risco de viés, se não houve acobertamento ou foi incompleto, e o resultado ou a medida de resultado, susceptível de ser influenciado pela falta desta medida.

• **Dados incompletos:** Dados incompletos devem ser tratados de forma adequada, sendo que nesta situação pode-se encontrar: atrito, exclusões e dados incompletos. Qualquer exclusão de dado deve ser descrita e relatada juntamente com as razões para sua exclusão. Neste estudo foi registrado se houve ou não explicações claras para tais exclusões e desistências nos grupos de tratamento. Um exemplo de um método adequado para avaliar dados com resultados incompletos é a utilização de uma análise sobre a intenção de tratar (*Intention-to-treat analysis* - ITT). Este item foi registrado como:

- baixo risco de viés, se as razões subjacentes para a falta de dados foi plausível, ou se métodos adequados foram empregados para lidar com dados faltantes;
  - risco incerto de viés, se não houve informação suficiente para avaliar se o mecanismo de dados em falta, em combinação com o método utilizado para analisar dados incompletos, foi susceptível de induzir viés na estimativa de efeito;
  - alto risco de viés, se a estimativa grosseira de efeitos (por exemplo, estimativa de um caso completo) foi claramente tendenciosa, em razão da falta de dados ou do fato de que os métodos utilizados para lidar com dados faltantes foram insatisfatórios.
- **Relato seletivo:** Os resultados dos estudos devem ser livres de qualquer tipo de sugestão. Deve-se avaliar se resultados não significativos foram omitidos de modo seletivo e intencional da publicação. Os estudos, desta forma, foram classificados como:
- baixo risco de viés, se o protocolo do estudo está disponível e todos os resultados que são de interesse na revisão foram relatados;
  - risco incerto de viés, se não houve informação suficiente para avaliar a magnitude da relação entre o efeito observado e a comunicação de um resultado seletivo;
  - alto risco de viés, se nem todos os resultados primários pré-especificados foram relatados.

### 3.6 Medida de efeito dos tratamentos

Sempre que possível, a análise dos efeitos de tratamentos foi conduzida separadamente para dores lombares crônicas com radiculopatia e sem radiculopatia.

### **a) Resultados binários**

Para dados dicotômicos, foi utilizado o risco relativo (RR) como medida de efeito, com intervalos de confiança (IC) de 95%.

### **b) Resultados contínuos**

Para dados contínuos, os resultados foram apresentados como diferenças médias, com IC de 95%.

## **3.7 Unidade de análise de problemas**

A unidade de análise foi cada paciente recrutado nos ensaios incluídos. Foram incluídos ambos os períodos de estudo para os ensaios clínicos do tipo crossover.

## **3.8 Lidando com a ausência de dados**

Os estudos foram analisados de acordo com a ITT, ou seja, de acordo com a intervenção para a qual os participantes foram alocados durante o processo de randomização, independentemente se tenham recebidos ou não a intervenção planejada. Foi adotado uma taxa de perdas superior a 5% como risco para este tipo de viés.

Para cada estudo foi relatado se os investigadores reportaram a utilização da análise por ITT.

## **3.9 Avaliação da heterogeneidade**

A heterogeneidade clínica foi avaliada pelos detalhes do estudo e por meio de testes estatísticos de heterogeneidade entre os resultados dos ensaios que utilizaram o teste  $\text{Chi}^2$  e a estatística  $I^2$  (Higgins & Green, 2011). A heterogeneidade foi classificada usando os seguintes valores  $I^2$ :

- **0 a 40%** provavelmente não importante;
- **30% a 60%** representando heterogeneidade moderada;
- **50% a 90%** representando heterogeneidade substancial;



- **75% a 100%** representando heterogeneidade considerável.

Se heterogeneidade substancial e considerável foram detectadas entre os estudos, estes não foram considerados para metanálises, sendo realizado um resumo descritivo de seus desfechos.

### **3.10 Avaliação do risco de viés nos relatos**

Além de avaliar o risco da ocorrência de relatos seletivos de desfechos por meio da avaliação do risco de viés nos estudos incluídos, foi planejada a avaliação da probabilidade do risco de viés de publicação por meio de gráficos em funil (*funnel plots*); entretanto, essa análise não foi realizada devido ao número inferior a 10 ensaios clínicos nas metanálises dessa revisão (Sterne et al., 2011). Outras causas de viés de publicação foram consideradas: viés de seleção, baixa qualidade metodológica, heterogeneidade, e acaso. Adicionalmente, foram contactadas companhias farmacêuticas e autores como estratégia para minimizar a ocorrência de viés de publicação.

### **3.11 Síntese dos dados**

Desfechos dicotômicos foram analisados por meio de cálculo do risco relativo (RR) e redução de risco absoluto (RRA). Resultados contínuos foram analisados por meio do cálculo da média das diferenças (MD), se o mesmo instrumento foi utilizado para medir os desfechos. O grau de incerteza foi expresso por meio de intervalos de confiança de 95%. As medidas dos desfechos dos ensaios clínicos foram combinadas, sempre que possível, por meio de metanálises, com uso do modelo de efeito aleatório pela heterogeneidade encontrada na maioria das análises. O valor do teste do  $chi^2$  inferior a 0,05 indicou heterogeneidade com significância estatística.

Na impossibilidade da realização de metanálises, desfechos clinicamente comparáveis dos ensaios foram qualitativamente descritos.

#### **3.11.1 Sumário de evidências (tabelas SOF)**

Foi utilizada a abordagem GRADE, como recomendado pelo Manual de

Revisão da Colaboração Cochrane (Higgins & Green, 2011) e adaptado do guideline atualizado do grupo de revisão Back and Neck da Chocrane (Furlan et al., 2015). Fatores que reduziram a qualidade da evidência foram: desenho do estudo, risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão, dados indiretos, e outros fatores (por exemplo, viés de publicação).

A qualidade da evidência para um desfecho foi reduzida, de acordo com a categorização do estudo, em relação a cada um dos cinco fatores abaixo relacionados.

- **Alta qualidade de evidência:** resultados consistentes entre pelo menos 75% dos ensaios clínicos randomizados, com baixo risco de viés. Os dados são consistentes, precisos e diretos, sendo improvável que novas pesquisas mudem tanto a estimativa quanto a confiança nos resultados;
- **Moderada qualidade de evidência:** um dos domínios não é alcançado. Novas pesquisas podem ter impacto importante sobre a confiança na estimativa do efeito, podendo alterá-la;
- **Baixa qualidade de evidência:** dois domínios não são cumpridos. É muito provável que novas pesquisas tenham um impacto importante sobre a confiança na estimativa do efeito, provavelmente alterando essa estimativa;
- **Muito baixa qualidade de evidência:** três dos domínios não são cumpridos. Existe muita incerteza sobre os resultados;
- **Nenhuma evidência:** nenhum ensaio clínico abordando o desfecho pesquisado foi identificado.

### 3.12 Análise de subgrupos e investigação de heterogeneidade

Mediante ocorrência de excessiva heterogeneidade clínica ( $I^2 > 50\%$ ), buscou-se a utilização de análises de subgrupos para avaliar as potenciais fontes de heterogeneidade. Análises de subgrupos são análises secundárias nas quais participantes são divididos em grupos de acordo com características em comum, sendo conduzidas análises de desfechos para determinar se

efeitos significativos relativos ao tratamento foram decorrentes de tais características. Nesta revisão foram realizadas as seguintes análises de subgrupos:

1. diferentes escalas de dor;
2. diferentes tipos de anticonvulsivantes;
3. diferentes padrões de distribuição da dor (com ou sem radiculopatia);
4. diferentes tipos de déficits neurológicos (sensitivo ou motor).

Em análises de futuras revisões que incluam 10 ou mais ensaios clínicos, a ocorrência de heterogeneidade será adicionalmente investigada a partir de metanálises por subgrupos como os descritos abaixo:

1. diferentes tipos de fármacos ou técnicas como intervenções associadas;
2. componente mais proeminente da dor (ex. neuropática versus nociceptiva);
3. idade (ex. 18 a 60 anos versus acima de 60 anos).

### **3.13 Sensibilidade da análise**

Em face de número suficiente de ensaios, foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar a robustez das análises de certos resultados. Em análises futuras, serão ainda incluídos os seguintes fatores na análise de sensibilidade:

1. estudos de alta qualidade e baixo risco de viés;
2. estudos do tipo crossover comparados a estudos não crossover;
3. presença ou ausência de síndromes dolorosas múltiplas ou generalizadas.

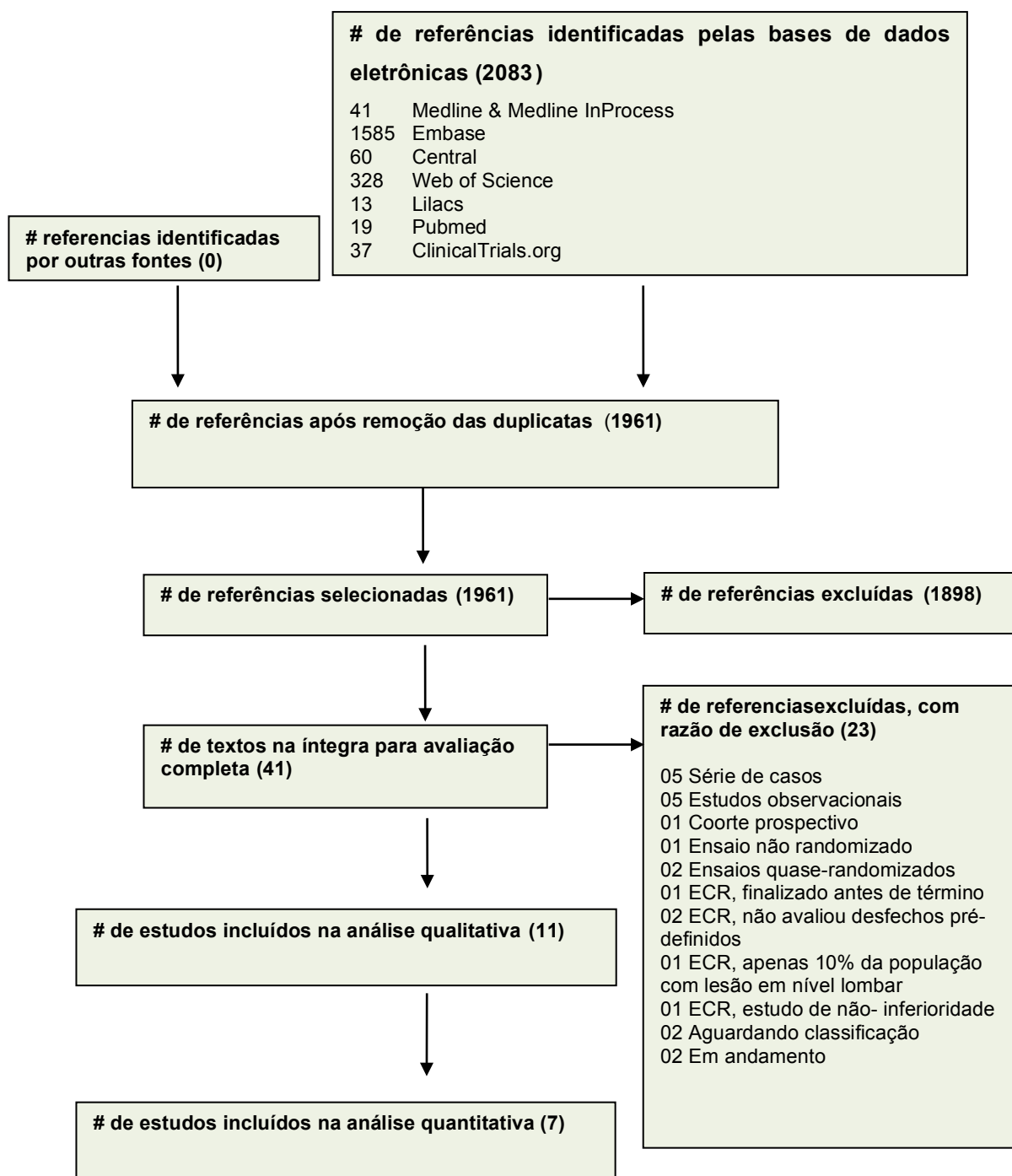
*Resultados*

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Descrição dos estudos incluídos

#### 4.1.1 Resultados da pesquisa

A estratégia de busca identificou 2.083 títulos. Após exclusão de referências duplicadas, foram selecionados 1.961 resumos para avaliação. Após a seleção destes, 41 artigos foram analisados na íntegra, dos quais 19 foram excluídos (Çakir et al., 2014; Chen et al., 2015; Finnerup et al., 2009; Kantito et al., 2014; Kasimcan & Kaptan, 2010; Kaye et al., 2014; Levin & Moseikin, 2009; Mallison et al., 2006; Morera-Domínguez et al., 2010; NCT01838044, 2015; NCT02064790, 2016; Prochazka, 2014; Romanò et al., 2009; Shah et al., 2014; Stavropoulou et al., 2014; Takahashi et al., 2014; Tetsunaga et al., 2014; Ustun et al., 1997; Wetzel et al., 2014) pelas razões descritas no APÊNDICE 3 (“Características dos estudos excluídos”). Adicionalmente, dois estudos (Aldrete et al., 2000; Bolotov et al., 2008) não puderam ser devidamente analisados pelas razões apontadas no APÊNDICE 4 (“Características dos estudos que aguardam classificação”). Outros dois ensaios (Markman et al., 2013 e Mathieson et al., 2013) estavam em andamento durante a realização desta revisão. Os 18 ensaios clínicos remanescentes (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010) preencheram os critérios metodológicos mínimos e foram considerados para inclusão nesta revisão, sendo descritos no APÊNDICE 2 (“Características dos estudos incluídos”). A Figura 1 detalha o processo de triagem de artigos:



**Figura 1.** Fluxograma de estudos extraídos nas bases de dados.

#### **4.1.2 Estudos incluídos**

Dezoito ensaios clínicos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para esta revisão (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010). Um total de 1.961 participantes foram randomizados a partir destes estudos.

##### ***4.1.2.1 Delineamento dos estudos***

Todos os estudos incluídos foram classificados como ensaios clínicos randomizados. Três deles (Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015) foram desenhados como ensaios clínicos do tipo crossover.

##### ***4.1.2.2 Localização dos estudos***

Os ensaios ocorreram em uma variedade de localizações:

- Cinco na Turquia (Ediz et al., 2010; Levendoglu et al., 2004; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010);
- Quatro nos Estados Unidos da América (Atkinson et al., 2016; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015);
- Dois na Itália (Blonna et al., 2004; Pota et al., 2012);
- Um na Índia (Kalita et al., 2014), Irã (Khosravi et al., 2014), Áustria (Muehlbacher et al., 2006) e Japão (Sakai et al., 2015).

Três estudos (Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015) foram multicêntricos.

##### ***4.1.2.3 Características dos participantes***

Os ensaios incluíram uma variedade de grupos de participantes:

### ***Gênero:***

Dezesseis ensaios incluíram participantes do gênero tanto masculino quanto feminino em proporções variáveis (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010), enquanto dois ensaios não relataram o gênero de seus participantes (Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010).

### ***Idade:***

Todos os ensaios incluíram apenas pacientes adultos. O estudo de Sakai et al. (2014) recrutou apenas participantes acima de 65 anos (média de idade de 72,8 anos), e o de Markman et al. (2015), pacientes acima de 50 anos (média de idade de 70,5 anos). Um ensaio não relatou a idade dos participantes (Ediz et al., 2010). Nos estudos restantes, a idade dos participantes variou na média de 38 e 72 anos.

#### ***4.1.2.4 Causas de dor lombar crônica***

Os estudos incluíram pacientes randomizados com dor lombar crônica com ou sem radiculopatia devido a uma variedade de condições subjacentes:

- Estenose espinhal (Baron et al., 2010; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Yaksi et al., 2007);
- Herniação discal (Baron et al., 2010; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Yildirim et al., 2003);
- Síndrome pós-laminectomia (Khosravi et al., 2014; Malik et al., 2015; Zencirci, 2010);
- Dor lombar não específica (Atkinson et al., 2016);
- Espondilose lombar (Khoromi et al., 2005);



- Traumatismo raquimedular (Levendoglu et al., 2004);
- Não relatado (Baron et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015).

#### ***4.1.2.5 Dor lombar crônica com ou sem radiculopatia***

Todos os participantes incluídos na revisão sofriam de condições que levavam a dor lombar crônica; deste modo, foi possível relacionar uma variedade de diagnósticos:

- Em quatro ensaios os participantes apresentaram primariamente dor lombar (Atkinson et al., 2016; Markman et al., 2015; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015);
- Em dez ensaios os pacientes apresentavam dor lombar e radicular (Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Muehlbacher et al., 2006; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010);
- Em dois ensaios os participantes apresentavam primariamente dor radicular (Blonna et al., 2004; Malik et al., 2015)
- Dois ensaios não relataram a topografia precisa da dor (Ediz et al., 2010; Levendoglu et al., 2014).

#### ***4.1.2.6 Tipos de escalas de mensuração da dor***

Foram utilizadas diversas escalas de mensuração nos ensaios clínicos incluídos:

- Seis ensaios utilizaram a Escala Analógica Visual (0-10) (Blonna et al., 2004; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010);
- Cinco ensaios adotaram a Escala Numérica Verbal (0-10) (Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015);
- Um ensaio não relatou o tipo de escala utilizado (Ediz et al., 2010).

As seguintes escalas foram utilizadas em estudos individuais: Escala Analógica Visual de 0-100 (Pota et al., 2012); Escala Descritora Diferencial (0-10) (Atkinson et al., 2016); Dor ao repouso (0-3) (Yildirim et al., 2003); Avaliação Global da Dor do Paciente (0-10) (Markman et al., 2015); Escala de Dor Neuropática (0-10) (Levendoglu et al., 2004); Índice de classificação da dor de McGill (Muehlbacher et al., 2006).

#### ***4.1.2.7 Escores basais de dor***

Escores basais de dor variaram entre 2,8/10 a 8,8/10 no grupo tratamento (anticonvulsivante) comparados a 2,7/10 a 8,8/10 nos grupos controle. A dor basal média entre pacientes de todos os estudos incluídos foi 7,2/10.

#### ***4.1.2.8 Tipos de anticonvulsivantes e doses utilizadas***

Nesta revisão identificamos um total de quatro anticonvulsivantes avaliados nos diferentes ensaios clínicos: gabapentina, pregabalina, topiramato e oxcarbazepina.

- Oito ensaios avaliaram gabapentina (Atkinson et al., 2016; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010) com doses entre 300 a 3600 mg/dia.
- Sete ensaios utilizaram pregabalina (Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Kalita et al., 2014; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015) com dosagem variando de 75 a 600 mg/dia.

- Dois ensaios estudaram topiramato (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) nas doses de 50 a 400 mg/dia.
- Um ensaio investigou o uso de oxcarbazepina (Ediz et al., 2010) variando de 300 a 600 mg/dia.

#### **4.1.2.9 Comparadores**

Os anticonvulsivantes foram comparados a diferentes intervenções nos ensaios incluídos nessa revisão. Estas comparações foram agrupadas em três categorias:

- *anticonvulsivantes versus placebo* [8 estudos (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003)];
- *antinconvulsivantes versus tratamento ativo* [4 estudos (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015)];
- *anticonvulsivantes associados a um tratamento ativo versus o tratamento ativo isoladamente* [6 estudos (Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010)].

Os comparadores foram heterogêneos entre os ensaios incluídos:

- Seis estudos investigaram pílulas de placebo (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003);
- Três estudos avaliaram opióides (Baron et al., 2015; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015);
- Três estudos utilizaram corticóide peridural (Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Zencirci et al., 2010);

- Dois estudos aplicaram pílulas de placebo ativo (difenidramina): Khoromi et al., 2005 e Markman et al., 2015;
- Dois estudos examinaram terapias combinadas de AINES com exercícios (Ediz et al., 2010; Yaksi et al., 2007);
- Um estudo avaliou AINES (Khosravi et al., 2014);
- Um estudo avaliou antidepressivos (Kalita et al., 2014).

#### ***4.1.2.10 Duração dos ensaios***

Um ensaio (Malik et al., 2015) teve menos de 4 semanas de duração.

Onze ensaios seguiram os desfechos dos pacientes por 1 a 3 meses (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yildirim et al., 2003).

Seis ensaios acompanharam os pacientes por 4 a 8 meses (Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010).

Nenhum ensaio clínico teve seguimento por período superior a 9 meses.

#### ***4.1.2.11 Tipos de desfechos***

Os desfechos analisados em cada estudo foram agrupados de acordo com os desfechos delineados no protocolo desta revisão:

##### ***Desfecho primário:***

Todos os estudos avaliaram a resposta analgésica dos anticonvulsivantes e seus respectivos controles (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al.,

2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003; Zencirci, 2010).

### ***Desfechos secundários:***

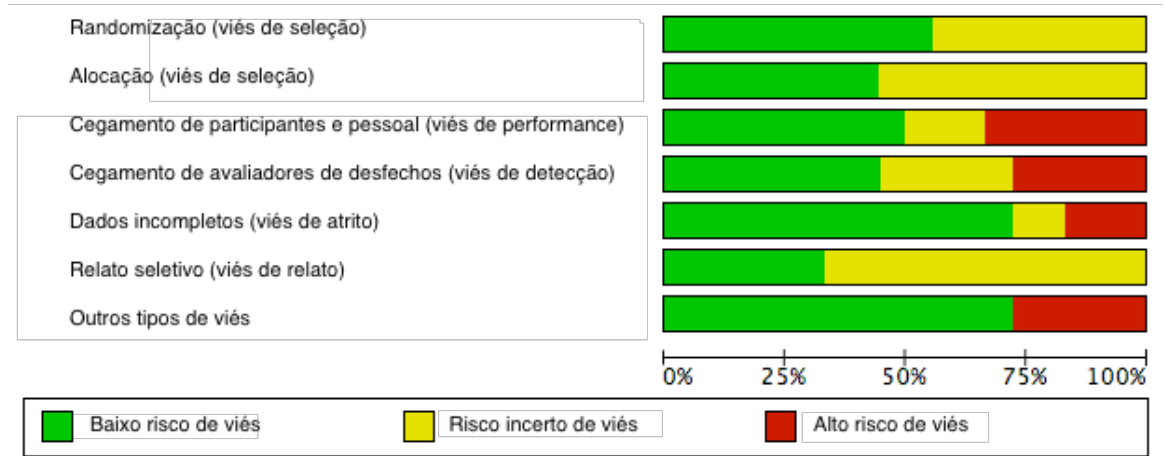
Nove estudos mensuraram o desfecho “Medidas Globais de Melhora” (Baron et al., 2010; Cohen et al., 2015; Ediz et al., 2010; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007); onze estudos avaliaram a “incapacidade relacionada à região lombar” (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Sakai et al., 2015); quatro ensaios mensuraram a resposta de “déficits neurológicos” (Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003); O “Estado Geral de Saúde ou bem-estar e retorno ao trabalho” foi avaliado em três estudos (Baron et al., 2015; Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006); a “satisfação do paciente” foi avaliada no estudo de Baron et al. (2015); a incidência de “efeitos colaterais” foi quantificada em quinze estudos (Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Cohen et al., 2015; Khoromi et al., 2005; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003); e o “Inventário de Depressão de Beck” foi aplicado apenas no estudo de Khoromi, 2005.

#### **4.1.2 Estudos excluídos**

Foram excluídos um total de 19 estudos (Çakir et al., 2014; Chen et al., 2015; Finnerup et al., 2009; Kantito et al., 2014; Kasimcan & Kaptan, 2010; Kaye et al., 2014; Levin & Moseikin, 2009; Mallison et al., 2006; Morera-Domínguez et al., 2010; NCT01838044, 2015; NCT02064790, 2016; Prochazka, 2014; Romanò et al., 2009; Shah et al., 2014; Stavropoulou et al., 2014; Takahashi et al., 2014; Tetsunaga et al., 2014; Ustun et al., 1997; Wetzel et al., 2014) pelas razões especificadas no APÊNDICE 3 (“Características dos estudos excluídos”).

## 4.2 Risco de viés nos estudos incluídos

Ver figuras 2 e 3:



**Figura 2.** Risco de viés: julgamento dos autores quanto ao risco de viés apresentados em porcentagens incluindo todos os estudos da revisão.

	Viés de seleção - randomização	Viés de seleção - alocação	Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros tipos de viés
Atkinson 2016	+	+	+	+	+	+	+
Baron 2010	+	+	+	+	+	+	-
Baron 2015	?	?	+	?	+	+	-
Blonna 2004	?	+	-	-	-	?	+
Cohen 2015	+	+	+	+	+	+	+
Ediz 2010	?	?	-	-	?	?	+
Kalita 2014	+	?	-	-	+	?	+
Khoromi 2005	+	+	+	+	-	+	-
Khosravi 2014	+	?	?	?	+	?	+
Levendoglu 2004	?	?	+	+	+	?	-
Malik 2015	+	+	?	?	+	?	+
Markman 2015	+	+	+	+	+	+	-
Muehlbacher 2006	?	+	+	+	+	?	+
Pota 2012	+	?	-	-	+	?	+
Sakai 2015	?	?	-	+	+	?	+
Yaksi 2007	+	?	+	?	+	?	+
Yildirim 2003	?	?	?	?	-	?	+
Zencirci 2010	?	?	-	-	?	?	+

Figura 3. Síntese do risco de viés em cada estudo.

## 4.2 .1 Viés de seleção

### *Processo de randomização*

Dez ensaios apresentaram baixo risco de viés:

- Oito estudos (Atkinson et al., 2016; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007) utilizaram sequência de randomização gerada por computador;
- Um estudo (Baron et al., 2010) utilizou um sistema baseado em internet/telefone (IMPALA e IVRS) para prover sequências aleatórias de randomização;
- Um estudo (Khoromi et al., 2005) utilizou tabela com números aleatórios para randomização;

Oito estudos apresentaram risco incerto de viés:

- Sakai et al., 2015 utilizou permutação randômica de blocos porém não forneceu detalhes sobre a randomização.
- Os demais estudos (Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Levendoglu et al., 2004; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003; Zencirci et al., 2010) não reportaram como foi gerada a sequência de randomização em seus respectivos ensaios.

### *Processo de alocação*

Oito estudos apresentaram baixo risco de viés:

- Quatro estudos (Atkinson et al., 2016; Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015 e Markman et al., 2015) utilizaram uma farmácia externa ao estudo para alocação;
- Blonna et al., 2004 utilizou um operador central externo para fazer a alocação;
- Um estudo (Baron et al., 2010) utilizou um sistema baseado em internet/telefone (IMPALA e IVRS) para prover alocação sigilosa;
- Cohen et al., 2015 utilizou envelopes selados para garantir a alocação sigilosa;



- Em Muehlbacher et al., 2006 a alocação foi feita confidencialmente pelo administrador clínico.

Dez estudos apresentaram risco incerto de viés

- Baron et al. (2015); Ediz et al. (2010); Kalita et al (2014); Khosravi et al (2014); Levendoglu et al (2004); Pota et al (2012); Sakai et al (2015); Yaksi et al. (2007); Yildirim et al. (2003) e Zencirci et al. (2010) não relataram se foi realizada alocação sigilosa.

#### 4.2.2 Viés de performance e detecção

##### *Viés de performance*

Nove estudos apresentaram baixo risco de viés:

- Os estudos de Atkinson et al. (2016), Baron et al. (2010), Baron et al. (2015), Cohen et al. (2015), Khoromi et al. (2005), Levendoglu et al. (2004), Markman et al. (2015), Muehlbacher et al. (2006) e Yaksi (2007) descreveram que tanto pacientes quanto os participantes que coletaram os dados foram cegos quanto à alocação do tratamento.

Seis estudos apresentaram alto risco de viés:

- Três estudos não mascararam seus participantes (Blonna et al., 2004; Sakai et al., 2015; Zencirci, 2010);
- Dois estudos foram ensaios clínicos do tipo aberto (Kalita et al., 2014; Ediz et al., 2010).
- Em um estudo somente os participantes foram cegos à intervenção (Pota et al., 2012)

Três estudos apresentaram risco incerto de viés:

- Khosravi et al. (2014); Malik et al. (2015), Yildirim et al. (2003) não relataram se pacientes ou pessoal foram cegados em seus ensaios

##### *Viés de detecção*

Sete estudos apresentaram baixo risco de viés:

- Os estudos de Atkinson et al. (2016), Baron et al. (2010), Cohen et al. (2015), Levendoglu et al. (2004), Markman et al. (2015), Muehlbacher et al. (2006), e Sakai et al. (2015) descreveram que os participantes responsáveis pela análise dos dados foram cegos.

Cinco estudos apresentaram alto risco de viés:

- Dois estudos (Pota et al., 2012; Zencirci, 2010) não mascararam seus entrevistadores;
- Dois estudos (Kalita et al., 2014; Ediz et al., 2010) foram ensaios clínicos abertos;
- Em um estudo (Blonna et al., 2004) não havia pílula de placebo no grupo controle, o que facilitaria o avaliador concluir o grupo o paciente foi alocado.

Cinco estudos apresentaram risco incerto de viés:

- Baron et al. (2015), Khosravi et al. (2014), Malik et al. (2015), Yaksi et al. (2007) e Yildirim et al. (2003) não reportaram se os avaliadores dos dados foram cegados.

#### **4.2.3 Viés de atrito**

Treze estudos apresentaram baixo risco de viés:

- Quatro estudos (Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007) não apresentaram perdas de pacientes apresentando baixo risco para viés de atrito.
- Os estudos restantes apresentaram perdas em proporções semelhantes entre grupo intervenção e grupo controle e na maioria dos casos foi feita análise por intenção de tratar. A proporção das perdas de seguimento entre os estudos foi: Malik et al. (2015), 51,2%; Cohen et al. (2015), 49,6%; Atkinson et al. (2016), 35% e Kalita et al. (2014), 26,5%. Os demais estudos tiveram perdas inferiores a 20%: Baron et al. (2015), 18,2%; Baron et al. (2010), 13,8%;

Markman et al. (2015), 10,3%; Sakai et al. (2015), 7,6%; Muehlbacher et al. (2006), 7,2%. Deste modo, foram considerados como de baixo risco de viés.

- Quatro estudos em que houve perda de seguimento (Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Sakai et al., 2015; Yildirim et al., 2003), não foi utilizada análise por intenção de tratamento; entretanto, foram considerados como de baixo risco de viés por algumas razões:
  - Malik et al. (2015) e Markman et al. (2015) realizaram análise de acordo com o tratamento recebido por participante. Entretanto, no primeiro estudo os autores enfatizaram que a taxa de perda de seguimento foi uniforme e com características demográficas similares; e, no segundo estudo, o número de perdas foi pequeno e praticamente uniforme.
  - Os estudos de Sakai et al. (2015) e Yildirim et al. (2003) apresentaram análise de acordo com o protocolo inicial. Nestes ensaios, o número pequeno e uniforme de perdas provavelmente não afetou os resultados do estudo.

Dois estudos apresentaram risco incerto de viés

- Zencirci et al. (2010) não reportou o numero de participantes que completaram o estudo.
- O estudo de Ediz et al. (2010) apresentou perda de seguimento de 20,6% de seus participantes; entretanto, os autores não relataram como lidaram com os dados ausentes.

#### **4.2.4 Viés de relato**

Não houve evidência de viés de relato seletivo em 6 estudos (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Khoromi et al., 2005 e Markman et al., 2015).

Nos demais estudos não foi possível avaliar o risco de viés de relato sendo, portanto, classificados como risco incerto de viés (Blonna et al., 2004; Ediz et al.,

2010; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Pota et al., 2012; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003 e Zencirci et al., 2010).

#### **4.2.5 Outras fontes de viés**

O estudo de Baron et al. (2010), o desenho do estudo favoreceu o tratamento com pregabalina uma vez que excluiu pacientes respondedores ao placebo e incluiu apenas pacientes que responderam ao uso da pregabalina. Houve a possibilidade de efeito *carry-over* entre a terceira fase do estudo (quando os pacientes que responderam a pregabalina foram identificados) e a quarta fase. Os autores receberam honorários e não ficou claro se mantiveram controle editorial completo sobre o conteúdo do artigo. Por estes motivos, este ensaio foi considerado de alto risco de viés.

No estudo de Cohen 2015 o desenho incluiu apenas pacientes que responderam ao tapentadol durante a fase aberta, o que limita a generalização dos resultados. Os autores alegaram ter mantido o controle editorial total sobre o conteúdo do artigo. No entanto, não descreveram se houve participação do financiador na análise dos dados.

Três ensaios clínicos desta revisão foram do tipo *crossover* (Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015). Como não foi possível inferir se o período de *washout* foi suficiente para impedir um efeito de *carry-over* (duas semanas em Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; 10 dias em Markman et al., 2015), estes foram classificados como alto risco de viés para este domínio.

### **4.3 Efeito das intervenções**

Os desfechos desta revisão foram organizados de acordo com três grupos de comparação: 1) anticonvulsivantes versus placebo; 2) anticonvulsivantes versus outros tratamentos ativos; e 3) anticonvulsivantes com tratamentos ativos versus tratamentos ativos.

### 4.3.1 Anticonvulsantes versus placebo

Oito estudos, com um total de 601 participantes, comparam anticonvulsivantes versus placebo (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003).

#### ***Desfecho primário***

O alívio da dor foi avaliado por meio de dois desfechos: a proporção de pacientes com redução da dor em pelo menos 50% (mensurada por escalas numéricas) e por meio da melhora média da dor (medida por escalas contínuas).

*Desfecho: alívio da dor, mensurado por meio do percentual de pacientes com ao menos 50% de alívio da dor utilizando escala numérica*

Apenas Atkinson 2016 mensurou este desfecho. Neste estudo foi avaliada gabapentina versus placebo na dor lombar crônica não específica. Os autores relataram que não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com diminuição de 50% na intensidade da dor (gabapentina 26 % vs placebo 29%,  $P = 0,924$ ). O risco de viés desse estudo foi classificado como baixo para todas as dimensões analisadas.

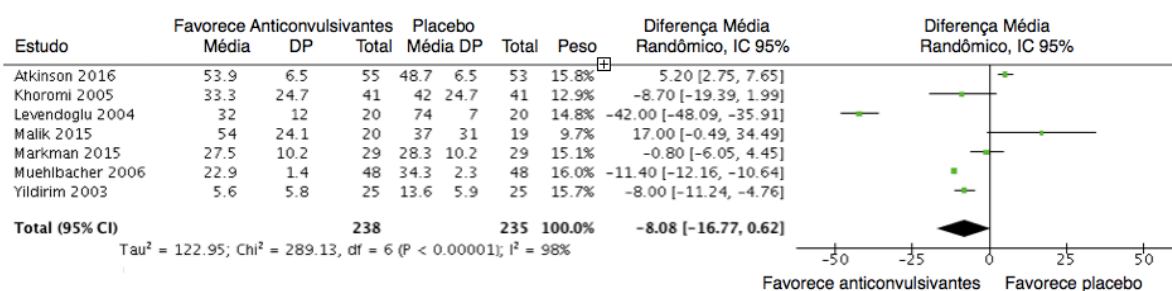
*Desfecho: melhora média da dor medida por escala contínua*

Sete ensaios de um total de oito foram incluídos em metanálise (Atkinson 2016; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003) (Figura 4). Cada estudo avaliou a dor por meio das seguintes escalas de mensuração:

- Atkinson et al. (2016): Escala Descritora Diferencial da Dor (0-20);
- Khoromi et al. (2005) e Malik et al. (2015): Escala Numérica da Dor (0-10);
- Levendoglu et al. (2004): Escala Neuropática da Dor (0-10);
- Markman et al. (2015): Avaliação Global do Paciente com Dor (0-10);

- Muehlbacher et al. (2006): Índice de Classificação da Dor de McGill (0-100); e
- Yildirim et al. (2003): Escala de Dor em Repouso (0-3).

Como mencionado na seção dos métodos, para agrupar estes resultados todas as escalas foram convertidas para escala de magnitude de 0-100. Essa abordagem foi escolhida, em detrimento do uso de escalas padronizadas (diferença média padronizada) pois a diferença média ponderada de 0 a 100 facilita a interpretação clínica. A estimativa agregada desta análise demonstrou um aumento clinicamente e estatisticamente não significativo de 8 pontos na escala da dor favorecendo os anticonvulsivantes (DM -8,08, IC 95% -16,77 a 0,62; estudos = 7). A qualidade da evidência foi considerada baixa uma vez que houve grave imprecisão relacionada a heterogeneidade desta análise ( $I^2 = 98\%$ ) observada através de algumas análises de subgrupo e sensibilidade.



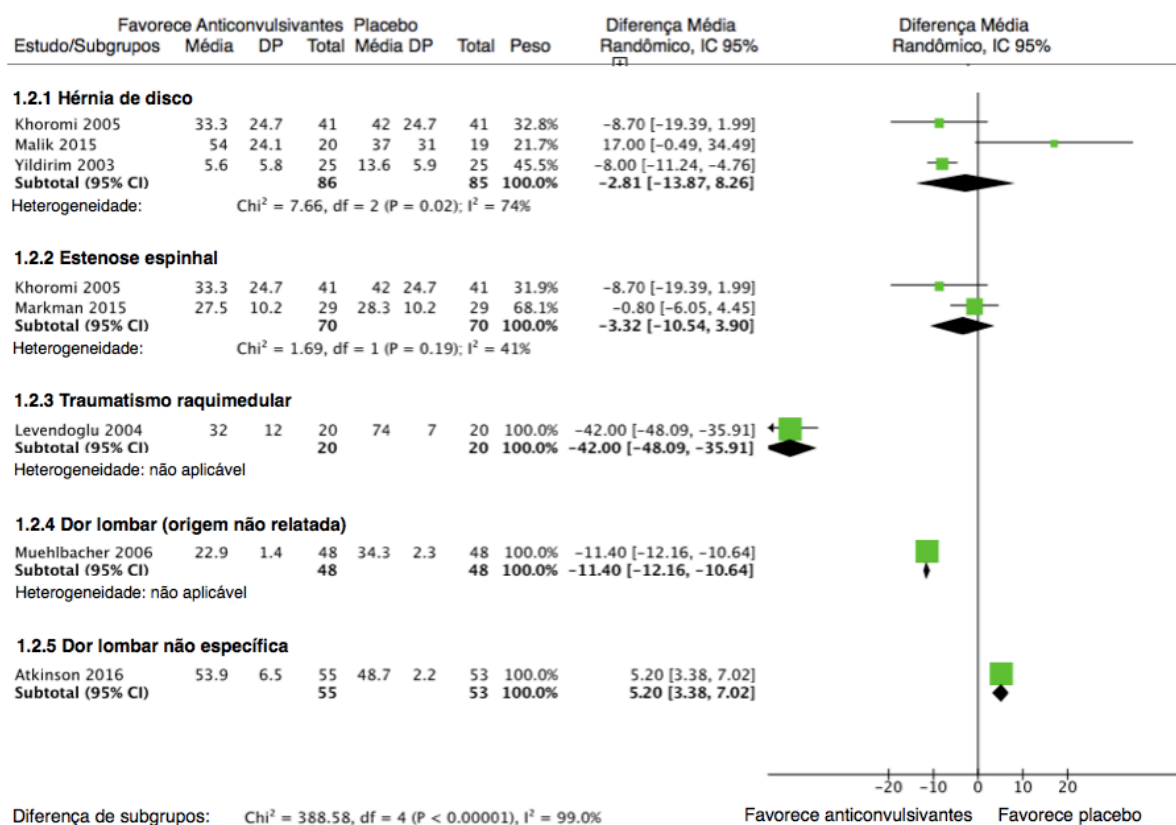
**Figura 4.** Desfecho: melhora média da dor medida por escala contínua.

O estudo de Baron et al. (2010) não foi incluído na análise quantitativa mencionada acima por alguns aspectos relacionados ao seu desenho. A característica principal foi a randomização, realizada apenas com pacientes respondedores ao tratamento prévio com pregabalina. O período de *washout* de 7 dias entre a fase simples-cego, utilizando pregabalina, e a fase duplo-cego, onde os pacientes foram randomizados para pregabalina ou placebo, foi provavelmente insuficiente para evitar a ocorrência de efeito *carry-over*. A análise de sensibilidade incluindo este estudo na metanálise não modificou os resultados da síntese quantitativa quanto ao desfecho dor (análise não mostrada).

*Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com doença de base*

Apesar de alguns estudos incluírem pacientes com mais de uma causa de dor lombar, a maioria não relatou seus resultados de acordo com estas, o que limitou a análise da relação entre as causas de dor lombar e a eficácia dos anticonvulsivantes.

Três ECRs avaliaram pacientes portadores de dor lombar secundária a hérnia discal intervertebral (Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Yildirim et al., 2003). Não houve diferença clínica e estatisticamente significativa entre os grupos (DM - 2,81, IC 95% -13,87 a 8,26; estudos = 3;  $I^2 = 74\%$ ). Dois ensaios (Khoromi et al., 2005 e Markman et al., 2015) investigaram dor lombar determinada por estenose de canal medular. Esta análise não demonstrou uma diferença clínica e estatisticamente significativa entre grupos (DM -3,32, IC 95% -10,54 a 3,90; estudos = 2;  $I^2 = 41\%$ ). Adicionalmente, dois estudos demonstraram superioridade clínica e estatística dos anticonvulsivantes em condições clínicas distintas. O estudo de Levendoglu et al. (2004) avaliou o uso da gabapentina em pacientes com traumatismo raquimedular encontrou redução média da dor de 42/100 pontos (IC 95% -48,09 a -35,91) enquanto o estudo de Muehlbacher et al. (2006) avaliando topiramato em pacientes com dor lombar de origem não especificada encontrou um decréscimo de 11,4/100 pontos (IC 95% -12,16 a -10,64) (Figura 5).



**Figura 5.** Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com doença de base.

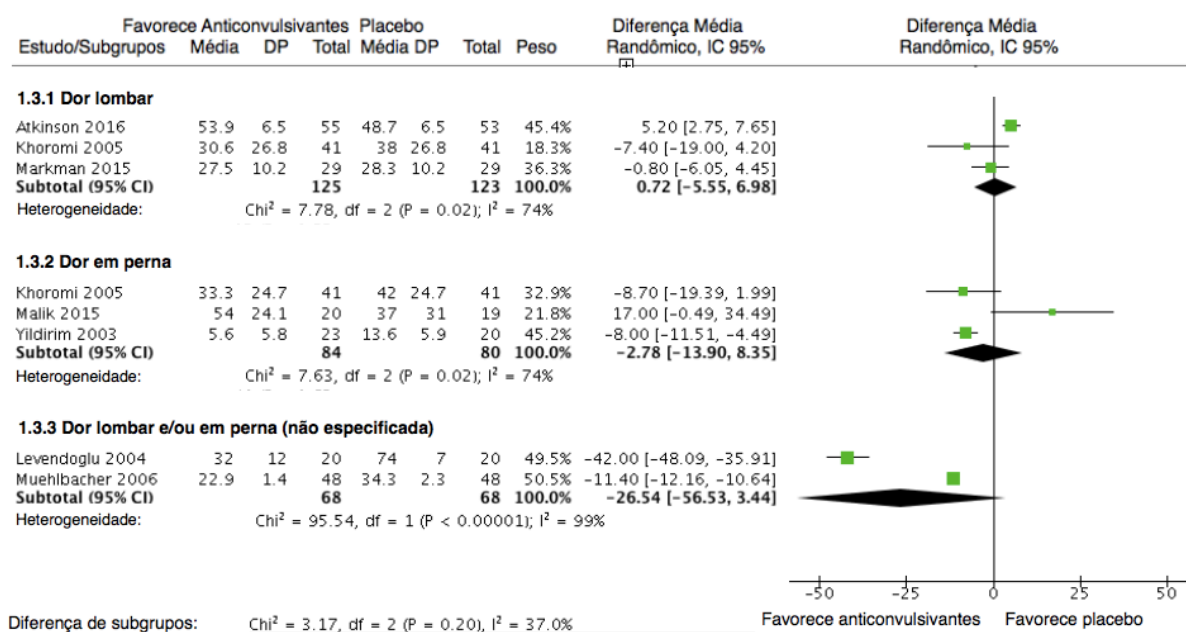
Nos estudos do tipo crossover (Khoromi et al., 2005, Levendoglu et al. 2004 e Markman et al., 2015), o período de *washout* entre cada período de tratamento - duas semanas nos estudos de Khorormi et al. (2005) e Levendoglu et al. (2004) e de 10 dias no estudo de Markman et al. (2015) – provavelmente não foi suficiente para impedir a ocorrência de efeito *carry-over*. Uma vez que o resultado final favoreceu o grupo anticonvulsivante, optamos por classificar este domínio com baixo risco de viés, uma vez que qualquer viés relacionado ao *carry-over* teria apenas aumentado a já ampla magnitude do efeito encontrado nestes ensaios.

### *Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com sua distribuição*

A melhora média da dor de acordo com sua localização topográfica (ou seja, dorso, membros inferiores ou em ambas localizações) pode ser analisada em oito estudos. Os estudos de Khoromi et al. (2005), Malik et al. (2015) e Yildirim et al.



(2003) forneceram dados sobre a melhora média da dor em membros inferiores. A análise agrupada destes resultados não relevou diferença estatística significativa na melhora média da dor em membros inferiores (DM -2,79, IC 95% -13,9 a 8,35; participantes = 164; estudos = 3;  $I^2 = 74\%$ ). Os estudos de Atkinson et al. (2016), Khoromi et al. (2005) e Markman et al. (2015) apresentaram dados referentes a dor em dorso. A análise agrupada dos dados destes três estudos também não encontrou diferença estatística (DM 0,72, IC 95% -5,55 a 6,98; participantes = 248; estudos = 3;  $I^2 = 74\%$ ). Adicionalmente, a análise dos estudos de Muehlbacher et al. (2006) e Levendoglu et al. (2004) não encontrou diferença significativa em pacientes com dor em membros inferiores e/ou dorso de origem não específica (DM -26,54, IC 95% -56,53 a 3,44; participantes = 136; estudos = 2;  $I^2 = 99\%$ ) (Figura 6).



**Figura 6.** Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com sua distribuição.

### *Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com diferentes anticonvulsivantes*

#### **Gabapentina**

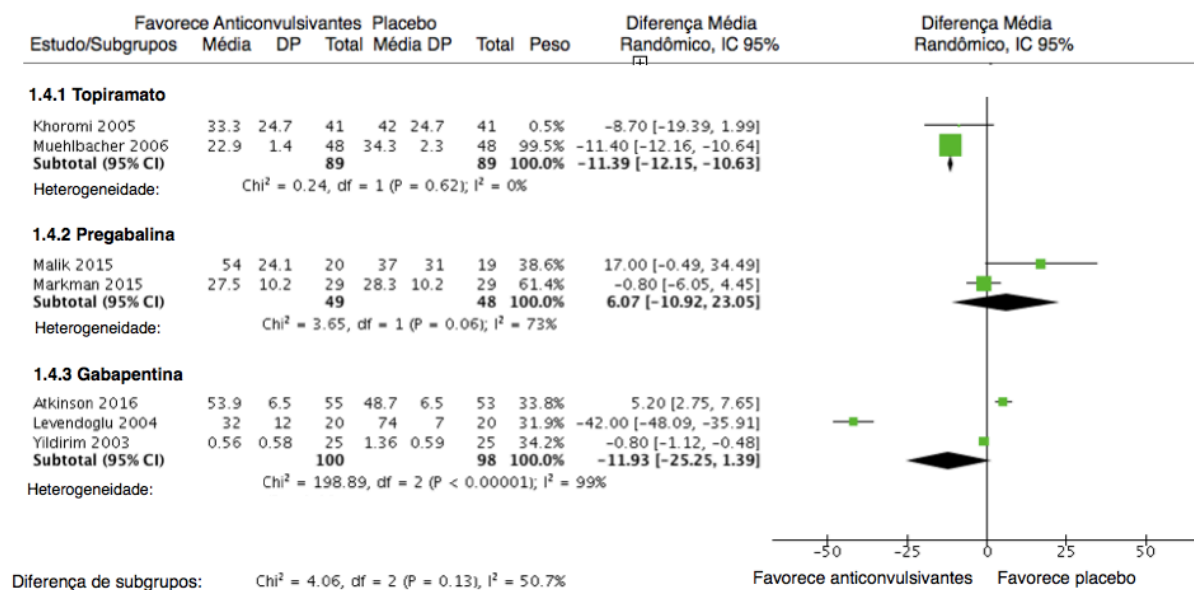
Os estudos de Atkinson et al. (2016), Levendoglu et al. (2004) e Yildirim et al. (2003) não revelaram diferença estatística significativa na melhora média da dor entre grupos (DM -11,93, IC 95% -25,25 a 1,39; participantes = 198; estudos = 3;  $I^2 = 99\%$ ).

#### **Pregabalina**

Da mesma forma, os estudos de Malik et al. (2015) e Markman et al. (2015) também não reportaram diferença significativa para este desfecho na comparação da pregabalina ao placebo (DM 6,07, IC 95% -10,92 a 23,05; participantes = 96; estudos = 2;  $I^2 = 73\%$ ).

#### **Topiramato**

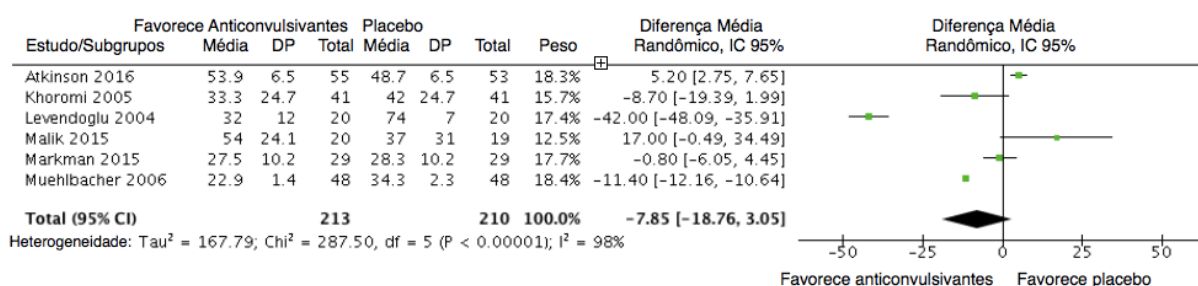
Dois ensaios revelaram diferença estatística com baixa heterogeneidade (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) (DM -11,39, IC 95% -12,15 a -10,63; participantes = 178; estudos = 2;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 7). Esta evidência foi rebaixada em um nível e classificada como moderada por viés de atrito no estudo de Khoromi et al. (2005).



**Figura 7.** Análise de subgrupo: melhora média da dor de acordo com diferentes anticonvulsivantes.

### *Análise de sensibilidade: melhora média da dor excluindo-se o estudo de Yildirim et al. (2003)*

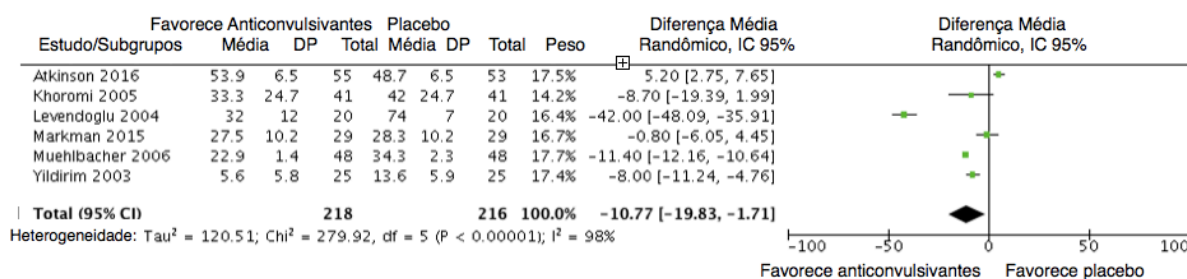
Este estudo adotou escala de dor de 0 a 3 (0 = ausência de dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor intensa). Apesar da tentativa de se converter estes valores para escala de 0-100 (como feito em outros ensaios), optamos por também conduzir esta análise de sensibilidade. Não foi encontrada diferença entre grupos na melhora média da dor quando o estudo de Yildirim et al. (2003) foi removido dos dados agrupados (DM -7,85, IC 95% -18,76 a 3,05; estudos = 6) (Figura 8). A heterogeneidade desta comparação manteve-se ( $I^2 = 98\%$ ) (Figura 8).



**Figura 8.** Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Yildirim et al. (2003).

### *Análise de sensibilidade: melhora média da dor excluindo-se o estudo de Malik et al. (2015)*

Apesar da maioria dos participantes (74,3%) do estudo de Malik et al. (2015) apresentarem dor de origem lombar, sua população também foi composta por participantes portadores de dores origem cervical (25,7%). Por este motivo foi realizada análise de sensibilidade sem este ensaio. De maneira semelhante ao que pode-se observar na análise primária (Figura 4), também não se encontrou diferença entre grupos para a melhora média da dor (DM -10,77, IV 95% -19,83 a -1,71; estudos = 6). Não houve mudança na heterogeneidade ( $I^2 = 98\%$ ) (Figura 9).

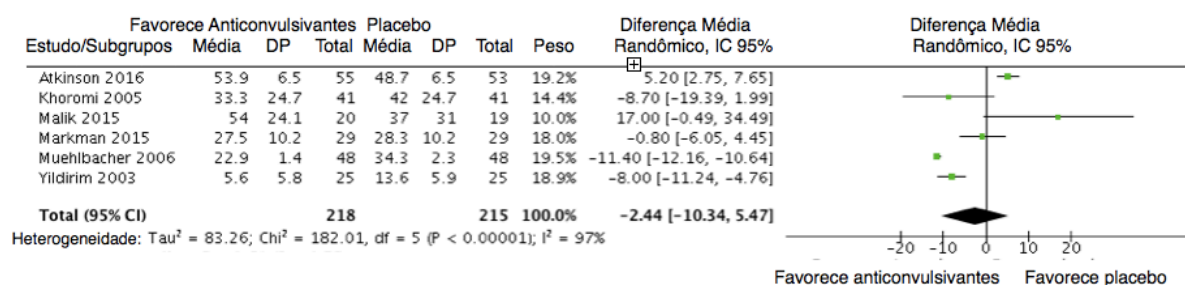


**Figura 9.** Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Malik et al. (2015).

### *Análise de sensibilidade: melhora média da dor excluindo-se estudo de Levendoglu et al. (2004)*

Este ensaio recrutou pacientes vítima de traumatismo raquimedular, o que poderia justificar a diferença observada na magnitude de efeito deste estudo em comparação aos demais estudos da análise primária. Não encontrou-se diferença entre grupos na melhora média da dor quando o estudo de Levendoglu et al. (2004)

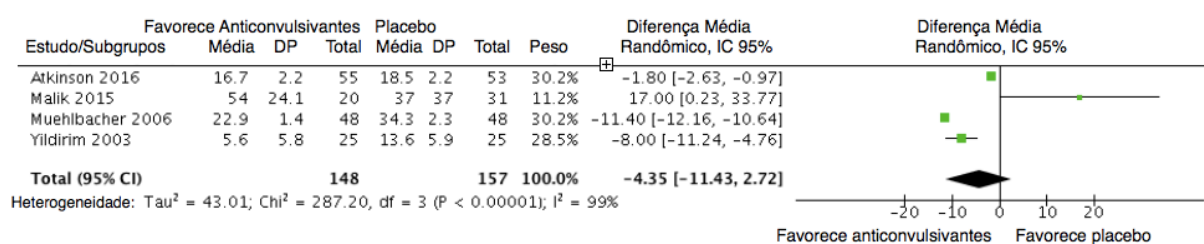
foi removido dos dados agrupados (DM -2,44, IC 95% -10,34 a 5,47; estudos = 6) (Figura 10). A heterogeneidade caiu de  $I^2$  de 98% para 97% (Figura 4).



**Figura 10.** Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudo de Levendoglu et al. (2004).

### *Análise de sensibilidade: melhora média da dor excluindo-se estudos crossovers*

Levando-se em consideração as limitações dos estudos do tipo crossover, foi conduzida análise de sensibilidade sem estes ensaios (Khoromi et al., 2005; Markman et al., 2015). Em acordo com a análise da Figura 4 não houve diferença estatística significativa favorecendo um grupo em detrimento ao outro nesta análise secundária (DM -4,35, IC 95% -11,43 a 2,72; estudos = 4). A heterogeneidade ( $I^2$ ) aumentou de 98% para 99% (Figura 11).



**Figura 11.** Análise de sensibilidade: melhora média da dor sem estudos crossovers.

## **Desfechos secundários**

### *Desfecho: impressão global de melhora pelo paciente*

Apenas um ensaio (Malik et al., 2015) reportou este desfecho. Este estudo não encontrou diferença estatística significativa na Impressão Global de Melhora dos pacientes comparando aqueles que receberam pregabalina (DM 0,70, IC 95% de -0,02 a 1,42). A qualidade da evidência foi considerada como baixa devido dados indiretos (no ensaio de Malik et al. (2015) 25,6% dos participantes apresentou dor cervical ao invés de dor lombar) e imprecisão (o intervalo de confiança atravessou tanto o efeito nulo quanto o limiar para dano clínico significativo).

### *Desfecho: incapacidade relacionada à região lombar (Índice de Incapacidade de Oswestry)*

#### **Topiramato**

Houve diferença estatística significativa com baixa heterogeneidade favorecendo participantes que receberam topiramato comparado a placebo em metanálise de dois estudos (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) (DM -4,64, IC 95% de -6,65 a -2,64; estudos = 2;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 13). Contudo a magnitude da diferença entre grupos foi baixa não sendo considerada clinicamente importante (4,6 em escala de 0-100). A qualidade desta evidência foi considerada moderada por viés de atrito no estudo de Khoromi et al. (2005).

#### **Pregabalina**

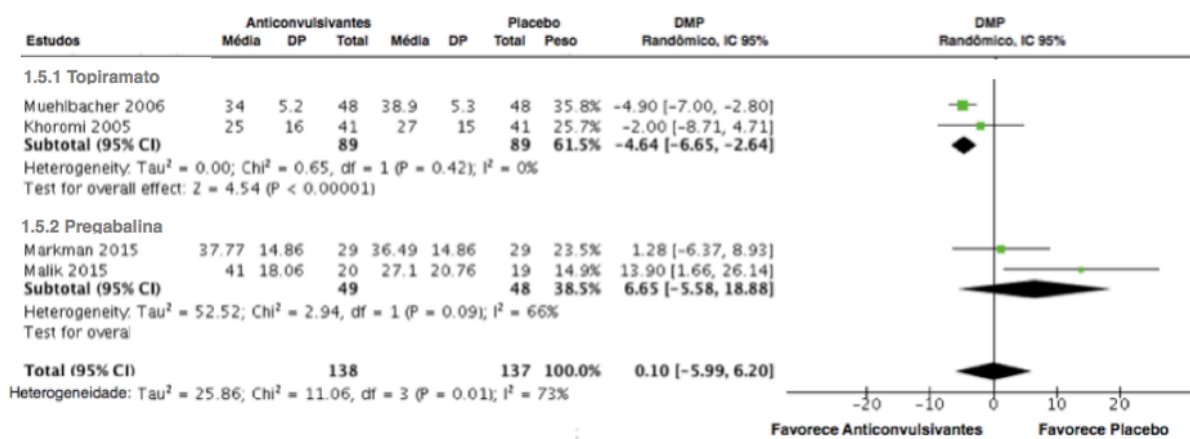
Não foi encontrada diferença estatística no uso da pregabalina comparada ao placebo quanto à incapacidade nos estudos de Markman et al. (2015) e Malik et al. (2015) (DM 6,65, IC 95% de -5,58 a 18,88; estudos = 2;  $I^2 = 66\%$ ) (Figura 12).

## Gabapentina

Nenhuma diferença foi encontrada no Índice de Incapacidade de Oswestry quando a gabapentina foi comparada ao placebo no estudo de Atkinson et al. (2016) ( $p = 0,8$ , sendo que outras medidas de efeito não foram fornecidas por este estudo).

## Metanálise

A qualidade da evidência foi considerada baixa na metanálise incluindo todos os quatro estudos que avaliaram este desfecho (Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006). O rebaixamento de dois níveis foi por inconsistência ( $I^2 = 73\%$ ) (Figura 12) e também pela presença de dados indiretos – no ensaio de Malik et al. (2015) cerca de 25,7% dos participantes apresentavam dor de origem cervical ao invés de dor lombar enquanto no estudo de Markman et al. (2015) apenas pacientes com mais de 5 anos de dor foram incluídos.

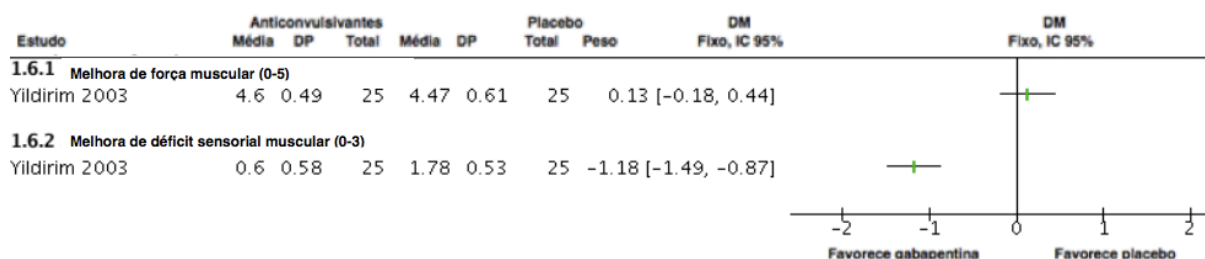


**Figura 12.** Incapacidade relacionada à região lombar (Índice de Incapacidade de Oswestry).

## Desfecho: melhora de déficits neurológicos

Apenas o estudo de Yildirim et al. (2003) reportou este desfecho. Neste ensaio não houve diferença estatística entre os pacientes tratados com gabapentina e aqueles com placebo na melhora de déficits motores (DM 0,13, IC 95% de -0,18 a 0,44). Entretanto, o uso da gabapentina reduziu os déficits sensitivos (DM -1,18, IC

95% de -1,49 a -0,87) (Figura 13). Estes desfechos apresentaram moderada qualidade de evidência devido relato incompleto dos dados e uma vez que a maioria dos demais domínios da classificação de risco de viés foram classificados como “incertos”.



**Figura 13.** Melhora de déficits neurológicos (sensitivo e motor). Representação de metanálise.

### *Desfecho: estado geral de saúde (SF-36)*

Apenas um dos estudos incluídos neste grupo de comparação avaliou este desfecho (Muehlbacher et al., 2006). Este ensaio aplicou o questionário de pesquisa em saúde SF-36 (Figura 15) e encontrou diferença estatística favorecendo pacientes que receberam topiramato em comparação ao placebo apenas no seguinte domínio:

- função emocional (DM 0,6, IC 95% de -0,2 a 1,5)

Não houve diferença estatística significativa entre grupos nos demais sete domínios:

- capacidade funcional (DM 9,1, IC 95% de 7,7 a 10,5);
- aspectos físicos (DM 8,3, IC 95% de 6,9 a 9,8);
- saúde mental (DM 4,3, IC 95% de 3,4 a 5,3);
- aspectos sociais (DM 3,5, IC 95% de 3,5 a 4,5);
- dor corporal (DM 3,2, IC 95% de 2,4 a 4,1);
- vitalidade (DM 6,1, IC 95% de -4,7 a 7,7); e
- estado geral de saúde (DM 4,5, IC 95% de 3,5 a 5,5).

Para a maioria dos domínios a diferença entre grupos foi pequena e provavelmente sem significado clínico (de 3,2 a 9,1 em escala de 0-100 para cada um dos 8 domínios).



O estudo de Khoromi et al. (2005) também aplicou o questionário SF-36. Nenhuma diferença entre grupos foi encontrada exceto para o item “saúde mental”, onde o escore foi inferior no grupo topiramato (74) quando comparado ao placebo ativo (80) ( $p = 0,019$ ).

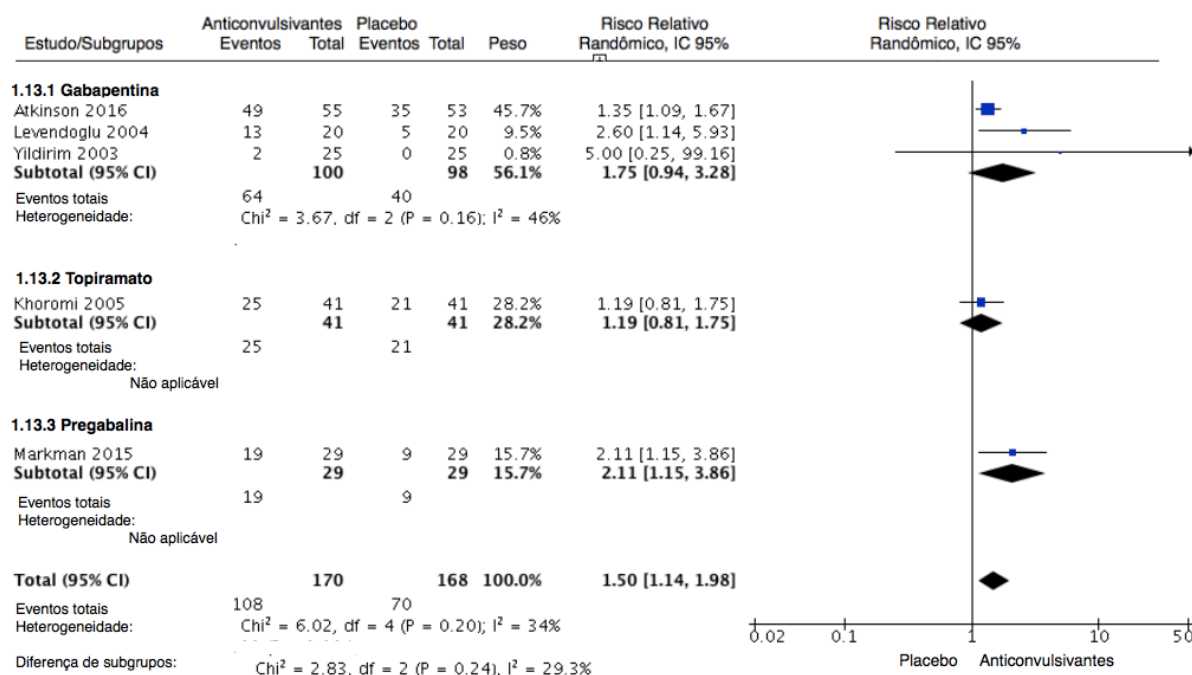
A qualidade da evidência foi baixa por risco de viés no estudo de Khoromi et al. (2005). Também houve inconsistência, uma vez que o estudo de Khoromi et al. (2005) demonstrou piora significativa do domínio “saúde mental” no grupo topiramato, enquanto o estudo de Muehlbacher et al. (2006) evidenciou melhora nesse mesmo domínio favorecendo o grupo que recebeu topiramato.

#### *Desfecho: satisfação do pacientes mensurada por auto-relato ou por terceiro*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

#### *Desfecho: efeitos colaterais*

Foi possível agrupar em metanálise os resultados de cinco estudos (Atkinson et al., 2016; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015; Yildirim et al., 2003) que comparam o uso de anticonvulsivantes versus placebo na ocorrência de efeitos colaterais sem gravidade (Figura 14). Houve maior incidência de efeitos colaterais sem gravidade (ex. sonolência, tontura, náusea, vômitos) nos pacientes que receberam anticonvulsivantes (RR 1,50, IC 95% 1,14 a 1,98; estudos = 5;  $I^2 = 34\%$ ). A qualidade da evidência foi classificada como alta. Análise de subgrupos com três ensaios (Atkinson et al., 2016; Levendoglu et al., 2004; Yildirim et al., 2003) também revelou diferença estatística significativa na incidência de efeitos adversos em pacientes que receberam gabapentina (RR 1,75, IC 95% 0,94 a 3,28; estudos = 3;  $I^2 = 46\%$ ) (Figura 14).



**Figura 14.** Desfecho: incidência de efeitos colaterais sem gravidade.

Os efeitos colaterais mais frequentes foram sonolência/sedação, tonturas, náuseas/vômitos, parestesias e edema. Suas respectivas incidências variaram na seguinte proporção (Tabela 1):

**Tabela 1.** Frequência de efeitos adversos (Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015; Yildirim et al., 2003)

	Anticonvulsivantes	Placebo
<b>Sonolência/sedação</b>	4% a 34%	0 a 3%
<b>Tontura</b>	10% a 42,9%	3,8% a 6%
<b>Náuseas/vômitos</b>	5% a 10,7%	0 a 15%
<b>Parestesias</b>	6% a 38%	2% a 21%
<b>Edema</b>	3% a 17,9%	0 a 7,7%

Importante salientar que a maioria dos estudos não relatou qualquer informação sobre a duração dos efeitos colaterais, se foram transitórios ou não. Entretanto o número de pacientes que abandonou os estudos em decorrência destes efeitos adversos foi baixa, variando entre 4 a 24% nos grupos tratados com anticonvulsivantes e de 0 a 12% nos grupos placebo. Apenas o estudo de Khoromi et al. (2005) reportou taxa de perdas alta (24%); nos demais ensaios estas taxas variaram de 4 a 6% nos grupos anticonvulsivante.

O estudo de Baron et al. (2010) não encontrou diferença significativa entre grupos que receberam pregabalina ou placebo. Este ensaio não foi incluído na análise quantitativa pelas razões descritas anteriormente na seção “desfecho primário”. Entretanto, análise de sensibilidade incluindo este ensaio na síntese quantitativa foi consistente com a análise primária.

Nenhum efeito colateral grave (morte, hospitalização, graves danos orgânicos ou a sistemas corporais) foi relatado nos ensaios incluídos neste grupo de comparação.

#### *Desfecho: Inventário de Depressão de Beck*

Apenas um dos estudos incluídos avaliou este desfecho. No estudo de Khoromi et al. (2005) não houve diferença estatística significativa entre pacientes tratados com topiramato daqueles que receberam placebo (RR 3,00, IC 95% de 0,13 a 71,56).

### **4.3.2 Anticonvulsivantes versus outros tratamentos ativos**

Quatro estudos, com o total de 450 participantes, comparam o uso de anticonvulsivantes com outros tratamentos ativos (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015). Devido a diferente natureza dos controles ativos utilizados nestas comparações, não foi possível agrupar os resultados destes estudos em metanálise. O texto abaixo representa uma síntese narrativa.

#### ***Desfecho primário***

Todos os estudos incluídos neste grupo de comparação reportaram este desfecho.

***Desfecho: alívio da dor, mensurado pelo percentual de pacientes com ao menos 50% de alívio da dor utilizando escala numérica***

Dois estudos (Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014) reportaram este desfecho. O estudo de Kalita et al. (2014) comparou pregabalina contra o antidepressivo amitriptilina para pacientes com dores crônicas de origem lombar por estenose espinhal e hérnia de disco, e o estudo de Khosravi et al. (2014) comparou gabapentina contra o AINE naproxeno em pacientes com dor lombar causada por síndrome pós-laminectomia. No estudo de Kalita et al. (2014) houve melhora estatística significativa nos escores da EAV superior a 50% em pacientes com dor lombar crônica (57,3% no grupo amitriptilina versus 39,2% no grupo pregabalina;  $P = 0,01$ ). A qualidade da evidência deste ensaio foi categorizada como moderada, uma vez que foi um estudo aberto.

O estudo de Khosravi et al. (2014) demonstrou redução na intensidade da dor em 50% ao término do estudo em 95% dos pacientes (19 de 20) com dor em membros inferiores (radiculopatia) recebendo gabapentina e em nenhum dos pacientes do grupo naproxeno (RR 0,07, IC 95% 0,02 a 0,34). Khosravi et al. (2014), avaliou também pacientes com dor lombar sem radiculopatia, nesse grupo não houve diferença entre os grupos: 15% (3 de 20) dos pacientes do grupo gabapentina apresentaram melhora da dor de ao menos 50% enquanto nenhum paciente no grupo naproxeno alcançou este desfecho (RR 0,85, IC 95% de 0,70 a 1,05). Devido ao risco de viés de incertezas relacionadas a maioria dos domínios de risco de viés neste estudo (rebaixamento de 1 nível) e devido ocorrência de imprecisão (TOI não alcançado) (rebaixamento de 1 nível) a qualidade da evidência foi classificada como baixa.

***Desfecho: melhora média da dor medida por escala contínua***

Todos os estudos neste grupo de comparação (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015) avaliaram a melhora média da dor em ambos os tratamentos. Kalita et al., (2014) comparou pregabalina com amitriptilina, Khosravi et al. (2014) comparou gabapentina com naproxeno, Sakai et al. (2015) comparou pregabalina com um opioide (tramadol) associado a

paracetamol e Cohen et al. (2015) comparou gabapentina com injeções de corticoide peridural. É preciso notar que estes quatro ensaios avaliaram populações de pacientes com diferentes causas de lombalgia. Cohen et al. (2015) e Kalita et al. (2014) incluíram pacientes com estenose espinhal ou hérnia de disco, Khosravi et al. (2014) estudou pacientes com síndrome pós-laminectomia e Sakai et al. (2015) não especificou a etiologia da dor lombar nos pacientes incluídos.

Os estudos de Kalita et al. (2014) e Khosravi et al. (2014) encontraram diferença na melhora média da dor. Para o ensaio de Kalita et al. (2014) a diferença favoreceu o grupo amitriptilina sobre o grupo pregabalina em 1 ponto na EAV de 0 a 100 ( $p = 0.03$ ). Enquanto que no estudo de Khosravi et al. (2014) a diferença média na melhora da dor favoreceu a gabapentina sobre o naproxeno com DM de -30,0 (IC 95% -36,6 a -24,2) e -47,8 (IC 95% -53,8 a -41,8) para dor lombar e radiculopatia, respectivamente. Cohen et al. (2015) encontrou diferença significativa na melhora da dor radicular favorecendo as injeções de corticoide peridural (DM -9,0, IC 95% 0,0 a 19,0 em EAV de 0 a 100) apenas no primeiro mês. Esta diferença desapareceu no terceiro mês (DM 3,0, IC 95% -7,0 a 14,0). Neste ensaio não houve diferença na dor lombar no primeiro e terceiro meses.

Sakai et al. (2015) reportou a maioria de seus desfechos seguindo uma dicotomização de seus participantes em pacientes com dor lombar crônica de origem neuropática versus nociceptiva de acordo com a aplicação de um Questionário de Triagem de Dor Neuropática. Estes autores reportaram que a proporção de pacientes recebendo pregabalina versus tramadol/paracetamol que afirmavam que seu tratamento não cegado tinha sido “extremamente efetivo” ou “efetivo” não foi significativamente diferente entre grupos, contudo os autores não descreveram o critério utilizado para definir desfecho “extremamente efetivo”, “efetivo” ou “inefetivo”. Ainda assim, foi possível extrair os dados dos gráficos deste estudo. Nos pacientes classificados como portadores de dor lombar crônica de origem primariamente neuropática, houve diferença estatística significativa favorecendo o grupo tramadol/paracetamol após quatro semanas de tratamento (DM 28,0, IC 95% 23,3 32,7 em EAV de 0 a 100). Por outro lado, para pacientes nos quais a dor foi classificada como de origem nociceptiva, não houve diferença estatística significativa

entre os grupos de tratamento após quatro semanas de seguimento (DM -0,8, IC 95% -3,6 a 2,0 em EAV de 0 a 100).

Estas intervenções tiveram um período de seguimento variando entre 12 a 34 semanas. A diferença média nos escore de dor em escala de 0-100 variou de 37 a 49.

O único ensaio classificado com alto nível de evidência foi o estudo de Cohen et al. (2015). Qualidade de evidência moderada foi observada em Kalita et al. (2015) por tratar-se de ensaio do tipo aberto. Adicionalmente, fraca qualidade de evidência foi obtida para os estudos de Khosravi et al. (2014) e Sakai et al. (2015). O primeiro foi graduado com baixa qualidade de evidência (risco de viés de incerteza em quatro domínios e TOI não alcançado) e o segundo classificado com qualidade muito baixa (ensaio clínico aberto conduzido em população idosa e TOI não alcançado).

## **Desfechos secundários**

### *Desfecho: impressão global de melhora pelo paciente*

Apenas o estudo de Cohen et al. (2015) reportou este desfecho. Este estudo randomizou 145 pacientes com radiculopatia lombos sacral por estenose espinhal e hérnia de disco intervertebral para receber gabapentina ou injeções peridurais de corticoides. Os autores mensuraram um escore composto que incluía a melhora da dor em membro inferior e os efeitos globais percebidos. Nenhuma diferença foi encontrada entre os tratamentos no seguimento de três meses (RR 0,79, IC 95% 0,49 a 1,26). Uma vez que o TOI não foi alcançado e o IC 95% variou de 0,49 a 1,26 este ensaio foi classificado com qualidade de evidência baixa para este desfecho.

### *Desfecho: incapacidade relacionada à região lombar*

Três estudos (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Sakai et al., 2015) reportaram desfechos relacionados à incapacidade relacionada à região lombar. Os estudos de Cohen et al. (2015) (gabapentina versus corticoide peridural) e Kalita et al. (2014) (pregabalina versus amitriptilina) quantificaram a incapacidade por meio do Índice de Incapacidade de Oswestry. Entretanto nenhum deles demonstrou

diferença entre as intervenções. O estudo de Sakai et al. (2015) comparou pregabalina contra um combinação de opioide (tramadol) com paracetamol em pacientes com mais de 65 anos. Os autores avaliaram este desfecho por meio do Questionário de Incapacidade de Roland Morris, contudo também não identificaram diferenças entre os grupos.

Apenas o estudo de Cohen et al. (2015) observou alta qualidade de evidência para este desfecho. Kalita et al. (2014) teve sua evidência rebaixada em dois níveis por ser um estudo aberto, e por não alcançar o TOI (imprecisão) e foi classificado com baixa qualidade evidência. Também um estudo do tipo aberto, Sakai et al. (2015) apresentou dados indiretos (população idosa) e imprecisão (TOI não alcançado) e por estes motivos demonstrou qualidade de evidência muito baixa.

*Desfecho: melhora de déficits neurológicos*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

*Desfecho: estado geral de saúde (SF-36)*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

*Desfecho: satisfação do pacientes mensurada por auto-relato ou por terceiro*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

*Desfecho: efeitos colaterais*

Os efeitos colaterais mais comuns relatados com o uso de anticonvulsivantes nos quatro ensaios deste grupo de comparação (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015) foram sonolência/sedação, vertigem, náuseas/vômitos e ganho de peso.

**Tabela 2.** Frequência de efeitos adversos (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; ; Sakai et al., 2015)

	<b>Anticonvulsivantes</b>	<b>Controle</b>
<b>sonolência/sedação</b>	4 a 34%	10 a 15%
<b>Tontura</b>	0 a 6%	0
<b>náuseas/vômitos</b>	0 a 13,8%	0 a 11%
<b>ganho de peso</b>	0 a 4%	0 a 6%

É preciso ressaltar que em nenhum destes quatro estudos foi fornecida informação da duração dos efeitos adversos. O número de pacientes que abandonaram os estudos por efeitos colaterais variou de 2 a 12,3% nos grupos tratados com anticonvulsivantes e 2 a 10,6% nos grupos de tratamentos ativos.

Não houve relato de efeitos colaterais graves nos ensaios clínicos deste grupo de comparação.

Apesar do ensaio de Cohen et al. (2015) ter apresentado alta qualidade de evidência para este desfecho, a evidência dos três ensaios remanescentes foi baixa e muito baixa. O estudo de Khosravi et al. (2014) foi classificado com qualidade de evidência baixa por risco de viés e imprecisão (TOI não alcançado). Houve qualidade de evidência muito baixa no estudo de Kalita et al. (2014) por risco de viés e imprecisão (TOI não alcançado e IC 95% de 0,70 a 2,18) e no de Sakai et al. (2015) por risco de viés, dados indireto e imprecisão (TOI não alcançado e IC 95% de 0,89 a 5,80).

#### ***Desfecho: Inventário de Depressão de Beck***

Nenhum estudo reportou este desfecho.



### 4.3.3 Anticonvulsivantes em combinação com outros tratamentos ativos versus estes tratamentos ativos utilizados separadamente

#### Desfecho primário

Seis estudos com um total de 533 participantes comparam o uso de anticonvulsivantes associados a um tratamento ativo versus este tratamento isoladamente (Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010).

Os tratamentos ativos abordados por estes ensaios foram opioides (Baron et al., 2015; Pota et al., 2012), injeções de corticoides peridurais (Blonna et al., 2004; Zencirci, 2010) e uma combinação de múltiplas intervenções incluindo exercícios físicos (Ediz et al., 2010; Yaksi et al., 2007).

#### *Desfecho: intensidade da dor*

Todos os estudos incluídos neste grupo de comparação reportaram este desfecho (Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010).

#### *Desfecho: alívio da dor, mensurado por meio do percentual de pacientes com ao menos 50% de alívio da dor utilizando escala numérica*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

#### *Desfecho: melhora média da dor medida por escala contínua*

Todos os estudos incluídos neste grupo de comparação avaliaram a melhora média da dor em ambos os grupos de comparação (Baron et al., 2015; Blonna et al., 2004; Ediz et al., 2010; Pota et al., 2012; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010).

Apesar de dois estudos (Baron et al., 2015; Pota et al., 2012) terem utilizado opioides como tratamentos ativos, julgamos que não seria apropriado agrupar seus resultados em metanálise devido às importantes diferenças farmacológicas envolvendo os opioides estudados. Baron et al. (2015) avaliou o tapentadol, um opioide de ação central com atividade agonista de receptores  $\mu$  e de inibição da receptação de noradrenalina, enquanto Pota et al. (2012) utilizou buprenorfina, um

opioide agonista do receptor  $\mu$  e antagonista do receptor  $\kappa$ . Ambos os estudos compararam pregabalina (300mg/dia) versus opioides (300-500 mg/dia de tapentadol PR e 35  $\mu$ g/h de buprenorfina, respectivamente). Os estudos não relataram a causa subjacente da dor lombar de seus participantes. Apenas o estudo de Pota et al. (2012) encontrou diferença significativa favorecendo a associação de pregabalina com buprenorfina (DM -27,60, IC 95% -31,7 a -23,5). Entretanto é preciso ressaltar que não houve mascaramento dos avaliadores neste estudo.

Dois estudos (Blonna et al., 2014; Zencirci, 2010) avaliaram injeções de corticoide peridural a diferentes tratamentos ativos. Julgamos que uma metanálise de seus resultados não seria apropriada uma vez que um destes estudos (Zencirci, 2010) utilizou AINE em combinação com corticoide peridural como tratamento ativo, enquanto Blonna et al. (2004) utilizou corticoide peridural isoladamente. Apenas o ensaio de Zencirci (2010), que incluiu apenas pacientes com síndrome pós-laminectomia, encontrou diferença significativa apontando para a superioridade da associação de injeção peridural com corticoide, uso de naproxeno e gabapentina quando comparado com o tratamento sem a gabapentina, para a melhora média da dor (DM -0,65, IC 95% -1,01 a -0,29). Entretanto, nem pacientes, pessoal ou avaliadores de desfechos foram cegados neste estudo e vários aspectos envolvendo sua randomização e processo de alocação não foram claramente descritos.

O estudo de Yaksi et al. (2007) foi conduzido em pacientes com estenose espinhal e comparou um tratamento padrão composto por exercícios, espalho lombo sacral e AINES com este mesmo tratamento associado à gabapentina (900-2400 mg/dia). Este ensaio revelou superioridade do grupo gabapentina na melhora média da dor (DM -1,80, IC 95% -3,07 a -0,53). Entretanto, é preciso notar que alguns aspectos importantes de seus métodos não foram relatados claramente (randomização, alocação, cegamento de avaliadores de desfechos e se houve viés de atrito).

O último estudo neste grupo de comparação foi o de Ediz et al. (2010). Toda a informação deste estudo foi derivada de um resumo publicado e por este motivo algumas informações importantes não puderam ser obtidas. Neste estudo um tratamento padrão (complexo vitamínico B1, B6 e B12, AINES e programa de exercícios domiciliares) foi comparado com a associação do anticonvulsivante

oxcarbazepina em uma população idosa (60-74 anos) com estenose espinhal lombar. Os autores relataram que o grupo oxcarbazepina obteve menores escores de dor mas não forneceu nenhuma medida de efeito além de  $p < 0,05$ .

Todas as intervenções tiveram um período de seguimento de 6 a 24 semanas e a diferença média nos escores de dor em escala de 0-100 variou de 5 a 57 nos grupos de anticonvulsivantes e de 17 a 47 nos grupos controles.

Nenhum ensaio foi classificado com alta qualidade de evidência neste desfecho. Os estudos de Baron et al. (2015) (TOI alcançado entretanto com IC 95% de -0,67 a 0,47) e Yaksi et al. (2007) (TOI não alcançado) apresentaram qualidade de evidência moderada devido imprecisão. Todos os três estudos remanescentes (Ediz et al., 2010; Pota et al., 2012; Zencirci, 2010) foram classificados com baixa qualidade de evidência. Como já mencionado, Ediz et al. (2010) foi um resumo e na forma como foi publicado sugere viés de performance e detecção; Pota et al. (2012) apresentou risco de viés de performance, detecção e imprecisão (TOI não alcançado); e Zencirci (2010) demonstrou grande risco de viés (incertezas para a maioria dos domínios e viés de performance e detecção).

## **Desfechos secundários**

### *Desfecho: impressão global de melhora pelo paciente*

O estudo de Baron et al. (2015) avaliou os seguintes escores: satisfação subjetiva, impressão global de melhora pelo paciente e impressão de melhora pelo médico assistente. Entretanto não houve diferença entre os grupos. A qualidade da evidência foi moderada por imprecisão (TOI não alcançado).

### *Desfecho: incapacidade relacionada à região lombar (Índice de Incapacidade de Oswestry)*

Nenhum estudo reportou este desfecho.

### *Desfecho: melhora do déficit neurológico*

Apenas Yaksi et al. (2007) reportou este desfecho. Não houve diferença entre os grupos na melhora dos déficits motores (RR 0,72, 95% CI 0,18 a 2,93). Entretanto, houve redução nos déficits sensitivos favorecendo o grupo que recebeu gabapentina associada a tratamento padrão se comparados ao grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (RR 0,51, 95% CI 0,28 a 0,94). O tratamento padrão consistiu de exercícios, espartilho lombo-sacral e tratamento farmacológico com AINES. Neste estudo o TOI não foi alcançado em ambos os desfechos de modo que a qualidade da evidência foi classificada como moderada.

O estudo de Ediz et al. (2010) mencionou melhora da parestesia em pacientes idosos tratados com oxcarbazepina ( $p < 0,05$ ).

### *Desfecho: estado geral de saúde (SF-12 e EQ-5D)*

Baron et al. (2015) não observou diferença nos escores do SF-12 entre os grupos (pregabalina com tapentadol de liberação prolongada (PR) versus apenas tapentadol PR) em qualquer dos domínios deste instrumento. Por outro lado, ao aplicar o EQ-5D este estudo evidenciou benefício da associação de pregabalina com tapentadol PR (DM 0,30, IC 95% de 0,23 a 0,38). Este ensaio não alcançou o TOI; esta evidência foi definida como de moderada qualidade.

### *Desfecho: satisfação do pacientes mensurada por auto-relato ou por terceiro*

Nenhum estudo relatou este desfecho.

### *Desfecho: efeitos colaterais*

Os efeitos adversos mais frequentes com o uso da pregabalina no estudo de Baron et al. (2015) foram tontura (17,6%), sonolência (11,3%), fadiga (10,1%), náusea (9,4%) e cefaleia (8,2%). Este estudo reportou a frequência de 3,2% de eventos adversos graves no grupo tapentadol PR (500 mg/dia) e de 1,9% no grupo tapentadol PR (300 mg/dia) com pregabalina (300 mg/dia). Estes eventos foram lesão torácica, queda, taquicardia, vertigem, dor em abdômen superior e dor em flanco no grupo tapentadol e náusea, bócio, dor torácica, hiperidrose e trombose no

grupo tapentadol com pregabalina. Efeitos adversos graves foram definidos como “aqueles que requerem hospitalização ou o prolongamento de hospitalização pré-existente, resultou em incapacidade significativa, levou à anomalia congênita ou defeito de nascimento, gerou ameaça à vida, resultou em morte, ou que foi considerada importante do ponto de vista médico”. A qualidade da evidência foi definida como moderada pelo fato que o TOI não foi alcançado.

O estudo de Blonna et al. (2004) mencionou que três pacientes tratados com gabapentina foram excluídos por efeitos colaterais (sonolência, tremores, náusea e estado confusional) enquanto que no grupo que recebeu corticoide peridural nenhum paciente foi excluído por este motivo. Este estudo apresentou baixa qualidade de evidência para este desfecho por risco de viés (performance, detecção e atrito) e imprecisão (TOI não alcançado).

No estudo de Pota et al (2012) efeitos colaterais estiveram presentes em ambos os grupos (pregabalina com buprenorfina versus buprenorfina), contudo foram transitórios e não requereram tratamento médico ou hospitalização. Zencirci (2010) e Yaksi et al. (2007) reportaram ocorrência de sedação leve, torpor e tontura em pacientes recebendo gabapentina e nenhum efeito adverso nos seus respectivos grupos controles.

Os efeitos colaterais mais comuns dos anticonvulsivantes relatados foram sonolência, tontura, náusea e constipação. Não foi possível obter o GRADE destes ensaios por falta de informações quanto a este desfecho.

#### ***Desfecho: Inventário de Depressão de Beck***

Nenhum estudo relatou este desfecho.

*Discussão*

## 5 DISCUSSÃO

Nessa revisão sistemática buscou-se identificar a melhor evidência clínica para responder à questão do estudo e assim sintetizar todos os dados disponíveis dos ECR sobre a efetividade do uso de anticonvulsivantes para o tratamento da dor lombar crônica com ou sem radiculopatia.

A discussão foi organizada em três subseções que correspondem aos três diferentes grupos de comparação:

- anticonvulsivantes versus placebo;
- anticonvulsivantes versus outros tratamentos ativos;
- anticonvulsivantes em combinação com tratamentos ativos versus tratamentos ativos.

### 5.1 Análise dos desfechos dos grupos de comparação

#### *Anticonvulsivantes versus placebo em dor lombar crônica com ou sem radiculopatia*

Os anticonvulsivantes não foram mais efetivos que o placebo no manejo da dor lombar crônica com ou sem radiculopatia (Figura 4). A importância clínica da diferença média de 8/101 pontos (IC 95%: -16,8 a 0,6) favorecendo anticonvulsivantes em relação ao placebo é altamente questionável. Este resultado foi baseado em evidência de baixa qualidade que pode ser modificada futuramente com a realização de novos ensaios clínicos sobre o tema. Deste modo, os dados obtidos ainda não são suficientes para conclusões definitivas quanto a efetividade dos anticonvulsivantes quando comparados ao placebo. Esta análise também foi caracterizada pela ocorrência de elevada heterogeneidade estatística o que é provavelmente reflexo de algumas diferenças entre os estudos incluídos (ex. diferentes causas e distribuição da dor, vários tipos e doses de anticonvulsivantes, etc). Apesar da elevada heterogeneidade estatística e das muitas diferenças

envolvendo o desenho e a população destes ensaios, consideramos que a realização de metanálise destes dados deveria ser realizada por alguns motivos. Primeiro, o interesse da revisão era por dor lombar em geral, o que incluía tanto causas específicas (ex. estenose espinhal, hérnia de disco e síndrome pós-laminectomia) quanto não específicas de dor lombar. Em segundo lugar, os mecanismos patofisiológicos da dor lombar de etiologia específica e não específica são pobremente entendidos e, na prática clínica, é frequentemente difícil ou mesmo impossível atribuir os sintomas a uma única causa. Em terceiro, havia interesse em avaliar não apenas os anticonvulsivantes de forma individual, mas a classe farmacológica como um todo.

O pequeno número de estudo incluídos nesta análise assim como falhas no relato de dados dos estudos (ex. poucos estudos relatando desfechos por etiologia da dor lombar ou por sua distribuição) limitaram a realização das análises de subgrupos e de sensibilidade. Estas falhas também cercearam as conclusões clinicamente relevantes quanto a resposta terapêutica nas diferentes etiologias ou padrão de distribuição da dor (ex. dor lombar com ou sem radiculopatia).

Análise de subgrupo de três ensaios envolvendo dor lombar por herniação discal intervertebral (Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Yildirim et al., 2003) e de dois ensaios avaliando estenose de canal medular (Khoromi et al., 2005; Markman et al., 2015) não revelaram diferenças significativas na redução da intensidade da dor, tanto clinicamente quanto estatisticamente, entre anticonvulsivantes e placebo (Figura 5). A primeira destas análises de subgrupos foi marcada por heterogeneidade estatística substancial, contudo, não foi possível explorar mais a fundo este aspecto devido ao pequeno número de ensaios clínicos incluídos.

É importante ressaltar que o único estudo no qual a população consistia exclusivamente de pacientes que apresentavam lesão em medula espinhal (Levendoglu et al., 2004) demonstrou diferenças marcantes, tanto estatística quanto clinicamente, na melhora da dor favorecendo o grupo anticonvulsivante (gabapentina). Este achado pode sugerir que a dor lombar em pacientes com lesão raquimedular pode ser de fato patofisiologicamente diferente de outras formas de dor lombar, e relacionar-se, por exemplo, à magnitude do componente neuropático.



Um único ensaio (Atkinson et al., 2016) incluiu pacientes com dor lombar crônica não específica. Este achado ressalta uma importante limitação da literatura, uma vez que na prática clínica a dor lombar não específica representa uma das mais comuns formas de dor lombar crônica.

A maioria das outras análises de subgrupos pré-planejadas envolvendo diferentes padrões de distribuição de dor (com ou sem radiculopatia) e diferentes anticonvulsivantes também apresentaram considerável heterogeneidade e não mostraram qualquer diferença significativa entre anticonvulsivantes e placebo (Figuras 6 e 7). Destas análises, a única que não apresentou heterogeneidade relevante e demonstrou diferença foi a metanálise de 2 ensaios (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) comparando o topiramato com o placebo (Figura 7). Entretanto, apesar desta evidência ser de qualidade moderada, a magnitude do efeito (DM -11,39, IC 95% -12,15 a -10,63) foi abaixo do limiar de 20/101 pontos (adotada nesta revisão como diferença clínica minimamente significativa).

O limiar de 20 pontos descrito acima e adotado nesta revisão como diferença clínica minimamente baseou-se em estudos que indicam a maior parte dos pacientes considera melhora da dor de 20 pontos clinicamente significativa (Dworkin et al., 2008). No entanto reconhecemos que esta se trata de uma medida conservadora da melhora da dor, conforme exposto por Dworkin et al. (2009) nas recomendações do IMMPACT (Iniciativa sobre Métodos, Mensuração e Avaliação da Dor em Ensaio Clínicos) sobre como interpretar a importância clínica de diferenças entre grupos em ensaios clínicos sobre dor crônica. Tais autores argumentam que a adoção de limiares para diferenças clínicas minimamente significativas que foram estabelecidas em estudos de grupos individuais de pacientes (ex. 30 a 50% de alívio da dor ou 10 a 20 pontos em escala da 0 a 100) para interpretar resultados decorrentes de comparações de médias de diferenças entre dois grupos de tratamento pode ser muito conservadora. Esse argumento se baseia na possibilidade de ocorrência de melhora significativa da dor (i.e. maior que 20 pontos) em uma proporção de pacientes cuja diferença média de dor foi, por exemplo, de apenas 10 pontos em escala de 0 a 100. Infelizmente, a relevância desse argumento depende da distribuição amostral dos resultados (ex. amplitude do desvio padrão) e não existe definição clara para se estabelecer uma linha de significância clínica em especial

para o contexto de revisões sistemáticas. Deste modo, optamos conscientemente por um eventual erro para o lado mais conservador considerando que quase todos os pacientes e profissionais considerariam uma diferença média de 20 pontos como clinicamente significativa.

Algumas análises de sensibilidade foram conduzidas neste grupo de comparação para explorar as fontes de inconsistência entre os ensaios. Estas análises envolveram a exclusão de um estudo que utilizou escala categórica de dor de 0 a 3 (Yildirim et al., 2003) (Figura 8); a exclusão de um estudo onde um quarto da população avaliada não apresentava dor lombar crônica (Malik et al., 2015) (Figura 9); a exclusão de um ensaio cuja população era composta apenas por pacientes com lesão medular toraco lombar (Levendoglu et al., 2004) (Figura 10); e a exclusão de 3 estudos do tipo crossover (Khoromi et al., 2004; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015) (Figura 11). Nenhuma dessas análises de sensibilidade foi associada à redução da heterogeneidade ou a mudanças maiores na estimativa da primeira análise.

É notável o fato de que apenas um estudo (Atkinson et al., 2016) de um total de 8 neste grupo de comparação reportou a proporção de pacientes com alívio da dor de ao menos 50% em uma escala numérica. Isto representa importante lacuna na literatura uma vez que 50% de redução na intensidade da dor é considerado um desfecho maior para ensaios clínicos envolvendo condições dolorosas crônicas, por ser aceita como melhora substancial da intensidade da dor (Dworkin et al., 2005). Ensaios futuros deveriam reportar este desfecho de modo mais consistente. O estudo de Dworkin et al. (2005) também ressalta que avaliações globais quanto aos benefícios do tratamento em participantes de ensaios clínicos em dor crônica refletiriam não apenas a magnitude das mudanças mas também a importância que o tratamento tem para os participantes.

A escala de “Impressão Global de Mudança” é uma abordagem frequentemente empregada para avaliar os benefícios e a satisfação dos pacientes. Apesar da sua importância, este instrumento não foi consistentemente aplicado nos ensaios clínicos incluídos. Apenas o estudo de Malik et al. (2015) mensurou este desfecho e não encontrou diferença entre a pregabalina e o placebo.

O Índice de Incapacidade de Oswestry foi utilizado para mensurar a melhora da incapacidade relacionada a região lombar em quatro ensaios: dois com topiramato (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) e dois com pregabalina (Malik et al., 2015; Markman et al., 2015). Houve moderada qualidade de evidência mostrando a efetividade do topiramato na redução da incapacidade em pacientes com dor lombar crônica quando comparado ao placebo em análise que não apresentou heterogeneidade estatística (Figura 12). Este é provavelmente um resultado promissor, entretanto, é válido questionar se esta melhora é clinicamente significativa, uma vez que a diferença entre grupos foi pequena (DM -4,64, IC 95% - 6,65 a -2,64), abaixo dos 13 pontos. Mais ensaios avaliando este anticonvulsivante na dor lombar crônica com ou sem radiculopatia são necessários.

A pregabalina foi o único outro anticonvulsivante que teve sua efetividade avaliada na melhora da capacidade funcional. Entretanto, a análise quantitativa deste anticonvulsivante para este desfecho apresentou substancial heterogeneidade e não apresentou diferença significativa entre grupos.

Evidência de qualidade moderada oriunda de apenas um ensaio (Yildirim et al., 2003) sugeriu que a gabapentina foi superior ao placebo na melhora de déficits sensitivos. Entretanto, não houve superioridade na melhora da força muscular (Figura 13). Estes achados são consistentes com a patofisiologia da doença. A dor neuropática lombar surge a partir da compressão de raízes nervosas e de inervações patológicas dos discos lombares. Espera-se que os anticonvulsivantes atuem nesses níveis e modulem a dor (Robertson et al., 2016). Esta é provavelmente a razão da melhora sensitiva obtida com o uso desta classe farmacológica. Entretanto, frequentemente alterações neurológicas não são afetadas com o uso isolado desta classe medicamentosa, sendo necessário o uso complementar de outras abordagens terapêuticas para alcançar melhora no déficit motor ao liberar raízes nervosas de compressões patológicas. Estes desfechos deveriam ser frequentemente avaliados em ensaios que abordem o tema dor lombar crônica.

Apenas 2 ensaios (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) avaliaram a qualidade de vida por meio da aplicação do instrumento de pesquisa SF-36. Os resultados de Muehlbacher et al. (2006) demonstraram melhora na qualidade de

vida de forma estatisticamente significativa para todos os domínios da SF-36, exceto para o domínio aspectos físicos. Entretanto apenas para dois domínios neste estudo (capacidade funcional e aspectos físicos) o limiar clínico de diferença foi alcançado. Por outro lado, no estudo de Khoromi et al. (2005) não foi encontrada diferença estatística entre o topiramato e o placebo, exceto para o domínio saúde mental, onde a qualidade de vida foi pior para o grupo topiramato, apesar da magnitude deste efeito não ter sido reportada. Algumas das diferenças entre esses ensaios poderiam explicar estes resultados discrepantes. Primeiramente, Muehlbacher et al. (2006) foi um ensaio clínico randomizado paralelo, enquanto Khoromi et al. (2005) foi do tipo crossover, com o risco de apresentar o efeito *carry-over*. Em segundo lugar, Muehlbacher et al. (2006) fez uso de placebo e não especificou as causas de dor lombar crônica, enquanto Khoromi et al. (2005) utilizou um placebo ativo (difenidramina) e incluiu pacientes com estenose espinhal, hérnia de disco ou causas não específicas de dor lombar crônica. O topiramato é um anticonvulsivante que apresenta efeitos adversos que podem ser benéficos em pacientes portadores de dor lombar crônica, como perda de peso entretanto outros efeitos como alteração da memória podem ser determinantes de piora na qualidade de vida dos pacientes. Finalmente, a qualidade da evidência foi considerada baixa por risco de viés no estudo de Khoromi et al. (2005) e por inconsistência nos achados de ambos os estudos.

Os resultados deste grupo de comparação indicam que foi rara a incidência de efeitos colaterais graves com o uso dos anticonvulsivantes estudados (gabapentina, topiramato e pregabalina). Os efeitos colaterais mais reportados foram brandos e incluíram sonolência/sedação, tontura, náusea/vômitos, parestesias e edema sendo que sua taxa de incidência foi superior no grupo anticonvulsivante comparado ao placebo. Adicionalmente, uma metanálise da frequência de efeitos colaterais sem gravidade revelou maior incidência no grupo de pacientes recebendo anticonvulsivantes (Figura 14). É importante salientar que foi classificada como evidência de alta qualidade pela abordagem GRADE. A maioria dos estudos não reportaram a duração destes efeitos colaterais mas, no geral, poucos pacientes se afastaram dos estudos por conta de efeitos adversos. Ensaio clínico com maior tempo de seguimento devem ser conduzidos para se estabelecer a segurança a

longo prazo do uso destes fármacos uma vez que sua utilização por períodos prolongados é comum na prática clínica.

Apenas um ensaio clínico nesta revisão (Khoromi et al., 2005) avaliou a incidência de depressão por meio da aplicação do Inventário de Depressão de Beck, não encontrando diferença entre os grupos topiramato e placebo. A evidência foi classificada como de qualidade muito baixa. É importante notar que a dor lombar crônica é de ocorrência comum e frequentemente coexiste com a depressão. A combinação destas duas condições é geralmente associada à baixa resposta ao tratamento com aumento dos custos de saúde (Atkinson et al., 1991). Assumindo-se que os anticonvulsivantes podem apresentar um efeito modulatório nos distúrbios do humor (Mula & Sander, 2007) acreditamos firmemente que este desfecho deveria ser consistentemente mensurado em futuros ensaios para obtenção de conclusões robustas.

#### *Anticonvulsivantes versus tratamento ativo em dor lombar crônica com ou sem radiculopatia*

Apenas quatro ensaios clínicos foram incluídos neste grupo de comparação (Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014; Sakai et al., 2015). Devido aos diferentes tipos de tratamentos ativos contra os quais os anticonvulsivantes foram comparados não foi possível agrupar os resultados. Em dois desses estudos (Kalita et al., 2014; Khosravi et al., 2014), os autores encontraram diferenças estatísticas significativas entre anticonvulsivantes e os comparadores ativos analisados.

Em Kalita et al. (2014), a amitriptilina determinou melhora média da dor e obteve maior proporção de pacientes que obtiveram ao menos 50% de redução do escore de dor que a pregabalina em pacientes portadores de estenose de canal medular ou hérnia de disco intervertebral. Apesar da diferença média na melhora da dor ter sido de apenas 10/100 pontos na EAV, abaixo do limiar de 20 pontos estabelecido para significância clínica, consideramos que a frequência 22,5% mais alta no alívio substancial da dor no grupo amitriptilina como clinicamente significativo. Este ensaio também avaliou mudança no desfecho incapacidade e não encontrou diferença entre os dois grupos de tratamento. A evidência deste estudo foi

considerada de qualidade moderada para o desfecho dor e de muito baixa qualidade para o desfecho incapacidade. A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico que inibe a recaptação das monoaminas serotonina e noradrenalina. Apesar da falta de evidência de alta qualidade, seu uso é bem descrito na literatura para pacientes com dor lombar crônica (Urquhart et al., 2008). Este foi o único ensaio clínico que avaliou um antidepressivo contra um anticonvulsivante nesta revisão e as razões fisiopatológicas por trás de sua ação superior na melhora da dor em pacientes com estenose espinhal e hérnia de disco deveriam ser adicionalmente estudadas em futuros ensaios.

No estudo de Khosravi et al. (2014), que incluiu apenas pacientes portadores de síndrome pós-laminectomia, a gabapentina levou a maior alívio da dor quando comparada ao naproxeno após 32 semanas de seguimento. Este achado foi de magnitude particularmente alta na dor radicular (diferença média -47,8/100 e IC 95% de 58,8 a -41,8) sendo que 19 em 20 pacientes reportaram alívio em ao menos 50% da dor no grupo gabapentina versus 0 de 20 pacientes no grupo naproxeno. É interessante notar que também houve diferença média clinicamente significativa no escore doloroso favorecendo o grupo gabapentina (DM -30,0, IC 95% -36,6 a -24,2) mas esta diferença não alcançou significância estatística ao levar-se em consideração a proporção de pacientes com redução em ao menos 50% da dor (RR: 0,85, IC 95% 0,70 a 1,05). O alívio da dor evidenciado está provavelmente relacionado à característica neuropática da dor radicular. Ao modular as subunidades dos canais de cálcio, os anticonvulsivantes podem diminuir a liberação de neurotransmissores, promovendo analgesia (Robertson et al., 2016). É importante também salientar que a síndrome pós-laminectomia é uma doença complexa com etiologia multifatorial podendo apresentar um tratamento difícil. Esta evidência foi classificada como de moderada qualidade em razão de alguns aspectos relacionados ao relato metodológico.

No ensaio de Cohen et al. (2015), que comparou gabapentina com injeções de corticoide peridural em pacientes com estenose de canal medular e hérnia de disco, os autores encontraram melhora estatisticamente significativa na dor radicular no grupo que utilizou corticoide peridural (DM -0,9, IC 95% 0,0 a 1,9 em EAV de 0 a

10) até o primeiro mês. Esta diferença desapareceu na avaliação realizada no terceiro mês de seguimento (DM 0,3, IC 95% -0,7 a 1,4). Neste ensaio não foi identificada diferença no escore de dor lombar. Neste estudo, também não houve diferença entre os grupos de tratamento na capacidade funcional ou no efeito global percebido em qualquer momento. A evidência foi considerada de alta qualidade para ambos os desfechos (dor e incapacidade) e de moderada qualidade para o desfecho efeito global percebido, por imprecisão.

No estudo de Sakai et al. (2015), que comparou pregabalina com tramadol/paracetamol em pacientes idosos com dor lombar crônica inespecífica, houve diferença estatística significativa favorecendo o subgrupo de pacientes em que a dor lombar foi classificada como de origem primariamente neuropática, após quatro semanas do uso de tramadol/paracetamol. Esta diferença (DM 28,0, IC 95% 23,3 a 32,7 e EAV de 0 a 100) foi considerada clinicamente relevante. Por outro lado, não foi identificada diferença na melhora da dor em pacientes com dor lombar nociceptiva. A diferença nos escores de incapacidade favoreceu os pacientes com dor neuropática (DM 1,66, IC 95% 0,51 a 2,81 em escala de 0 a 34) e nociceptiva (DM 2,34, IC 95% 1,81 a 2,87 em escala de 0 a 34) que receberam tramadol/paracetamol. De acordo com o desfecho descrito acima, apenas pacientes com dor neuropática demonstraram diferença estatística entre os dois braços de tratamento do estudo, favorecendo tramadol/paracetamol (DM -5,87, IC 95% -11,60 a -0,14, em escala de 0 a 100), apesar desta diferença ser provavelmente pouco significativa clinicamente. Por outro lado, para o desfecho depressão houve diferença estatística favorecendo a pregabalina tanto em pacientes com dor neuropática (DM -3,29, IC 95% -4,28 a -2,30, em escala de 0 a 30) como nociceptiva (DM -0,80, IC 95% -1,19 a -0,41, em escala de 0 a 30). A qualidade da evidência para estes desfechos (dor, incapacidade, depressão e qualidade de vida) foi rebaixada em dois níveis (estudo do tipo aberto e dados indiretos, restritos à população adulta idosa) e classificada como baixo risco de viés.

Todos os estudos reportaram a incidência de efeitos adversos. Não houve ocorrência de efeitos colaterais graves com o uso de gabapentina ou pregabalina neste grupo de comparação. Os efeitos colaterais sem gravidade mais reportados foram: sonolência/sedação, vertigem, náusea/vômitos e ganho de peso. Deste

modo, tanto os anticonvulsivantes como os controles ativos utilizados nestes estudos foram abordagens seguras.

### *Anticonvulsivantes com tratamento ativo versus tratamento ativo em dor lombar crônica com ou sem radiculopatia*

O pequeno número de estudos e os diferentes desenhos encontrados neste grupo de comparação tornou impeditiva a realização de metanálise para o desfecho melhora média da dor. Contudo, a associação de um anticonvulsivante com um tratamento ativo parece levar a melhora da dor superior ao uso de um tratamento ativo isoladamente. A qualidade da evidência para este desfecho é baixa e mais ensaios são necessários para entender se esta abordagem é realmente efetiva na prática clínica.

Fonte importante de inconsistência é a diferença na magnitude de efeitos vista no estudo de Pota et al. (2012). Neste ensaio, aproximadamente 85% dos pacientes apresentaram sinais de dores de origem neuropática, o que pode explicar o tamanho do efeito quando comparado com aos demais ensaios. Adicionalmente, este fato pode ter resultado de uma particularidade no desenho deste estudo: todos os pacientes incluídos iniciaram o período de seguimento com buprenorfina transdérmica na dose de até 35 µg/h e foram randomizados para receber adicionalmente pregabalina oral ou placebo após 3 semanas de seguimento. A partir deste momento, os pacientes receberam placebo não apresentaram qualquer melhora adicional na dor. A pregabalina contribuiu na redução adicional dos níveis de dor até a sexta semana de seguimento. Esta associação deveria ser adicionalmente avaliada em futuros ensaios clínicos de grande porte e bem controlados, uma vez que existe crescente evidência de que a combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação representa abordagem racional no manejo da dor lombar crônica com ou sem radiculopatia.

Apenas um estudo neste grupo de comparação (Baron et al., 2015) avaliou desfechos relacionados a medidas globais de melhora. Baron (2015) avaliou impressão global de melhora os seguintes desfechos: satisfação subjetiva, a



impressão global de melhora pelo paciente e pelo médico assistente. Não houve diferença entre grupos. Nesse estudo a associação de pregabalina e tapentadol PR foi estatisticamente superior ao uso isolado do tapentadol PR na melhora do escore EuroQol-5D, ferramenta que avalia a qualidade de vida. A qualidade de evidência foi moderada.

O uso da associação de gabapentina com tratamento padrão (exercícios, espalho e AINES), em comparação ao uso isolado do tratamento padrão adotado no estudo Yaksi et al. (2007), demonstrou melhora de déficits sensitivos. Entretanto, não houve melhora dos déficits de origem motora. Estes dados foram extraídos de um único ensaio (Yaksi et al., 2007). A qualidade da evidência para estes desfechos foi moderada. Interessante notar que efeitos similares com uso da gabapentina foram observados no estudo de Yildirim et al. (2003), que comparou a gabapentina ao placebo. Isto pode sugerir maior efetividade da gabapentina em pacientes com déficits sensitivos relacionados à dor lombar crônica.

O estudo de Baron et al. (2015) avaliou o desfecho estado geral de saúde por meio da pesquisa SF-12. Não houve evidência de diferença entre os grupos em qualquer componente da pesquisa. Outro instrumento utilizado pelos autores foi o escore de índice de saúde EQ-5D, que é uma medida geral de saúde. A associação de pregabalina com tapentadol neste ensaio foi superior ao uso isolado do tapentadol, também corroborando a superioridade do uso de associação de fármacos no tratamento da dor.

Em geral, mais uma vez nenhum estudo relatou a ocorrência de efeitos colaterais graves. O estudo de Baron et al. (2015) reportou efeitos adversos em ambos os grupos; contudo, foram mais comuns com o emprego da pregabalina em associação com o tapentadol PR (tontura, sonolência, fadiga, cefaleia e boca seca). O estudo de Blonna et al. (2004) teve três pacientes afastados por efeitos colaterais (sonolência, tremor, náusea e confusão) quando a gabapentina foi utilizada em associação com corticoide peridural. Neste estudo, não houve diferença entre grupos na incidência de efeitos colaterais sem gravidade. O efeito mais frequente no estudo de Yaksi et al. (2007) foi letargia e tontura com uso de gabapentina em

associação ao tratamento padrão. Pota et al. (2012) relatou efeitos colaterais leves (constipação, náuseas, tontura e sonolência) em ambos os grupos de tratamento, mas estes se resolveram rapidamente e não houve necessidade de intervenção médica ou hospitalização. Por fim, Zencirci et al. (2010) não reportou incidência de efeitos adversos, exceto por leve sedação em alguns participantes em uso de gabapentina.

Tendo em vista o perfil de efeito adverso dos anticonvulsivantes e os efeitos adversos esperados dos diferentes tratamentos empregados como controle, era esperado que os anticonvulsivantes determinassem efeitos colaterais em maior frequência. Os efeitos relatados, todavia, não foram graves, demonstrando a segurança da classe farmacológica.

## **5.2 Aplicabilidade da evidência**

O corpo de evidência aqui apresentado, através de estratégia abrangente de busca, incluindo buscas manuais em listas de referências dos estudos por citações adicionais, contato com *experts* da área e inclusão de dados publicados obtidos diretamente com os autores dos ensaios, foi tão completo quanto possível.

Os estudos incluídos não conseguiram adereçar todos os objetivos traçados em nosso protocolo, uma vez que muitos deles não mensuraram ou reportaram desfechos importantes estipulados. Por exemplo, o desfecho “satisfação do paciente”, uma importante medida da impressão subjetiva do paciente do tratamento recebido, foi avaliado diretamente em apenas um estudo nesta revisão (Baron et al., 2015). Apenas dois ensaios avaliaram a melhora sensorial e motora (Yaksi et al., 2007; Yildirim et al., 2003). Além disso, apenas o estudo de Khoromi et al. (2005) adereçou o desfecho “depressão”, mensurada por meio do Inventário de Depressão de Beck. A dor é, por definição, uma experiência multidimensional e assim sendo a avaliação do quadro algico através de múltiplos instrumentos permite ao pesquisador retratar a dimesão e gravidade do quadro algico. Estes instrumentos deveriam ser utilizados em futuros ensaios em pacientes com dor lombar crônica com ou sem radiculopatia.

Importante medida para avaliação da capacidade funcional em lombalgia é o Índice de Incapacidade de Oswestry. Este índice, bem como outros questionários para incapacidade relacionados à região lombar (como o Questionário de Roland Morris), deveriam ser aplicados consistentemente em futuros ensaios, uma vez que, juntamente aos escores de dor, contribuem sobremaneira ao entendimento da efetividade de uma intervenção. Vale ressaltar que iniquiparidade entre os escores algicos e de incapacidade pode existir. Nesta revisão, apenas 12 dos 18 ensaios avaliaram este desfecho (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2010; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Kalita et al., 2014; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Sakai et al., 2015).

Alguns dos desfechos analisados foram mensurados por instrumentos diferentes. A **diferença média** foi utilizada como abordagem estatística voltada a sumarizar os resultados (após conversão das escalas dos estudos para uma escala de 0 a 100). No uso da diferença das médias, a avaliação se dá no âmbito matemático, estatístico, e não reflete necessariamente melhora clínica para o paciente.

Até o presente não existem instrumentos de mensuração amplamente aceitos para diversos desfechos secundários desta revisão (ex. estado geral de saúde, déficits neurológicos e satisfação do paciente). Por esta razão houve considerável variabilidade no relato destes desfechos e uma padronização seria desejável em futuros ensaios. Dworkin et al. (2005) destacou algumas recomendações para ensaios em pacientes com dores crônicas que seriam úteis. Um consenso internacional para padronização de estudos envolvendo pacientes com lombalgia fortaleceria este processo.

Seria fortemente recomendável que futuros ensaios clínicos separassem claramente sua população de estudo entre aqueles com dor lombar crônica isolada, sintomas de dores radiculares e aqueles com condições combinadas, uma vez que, como evidenciado em alguns estudos desta revisão, a resposta aos anticonvulsivantes pode ser diferente em cada um destes cenários clínicos.

O diagnóstico etiológico das lombociatalgias nem sempre é estabelecido (White & Gordon 1982; Nachemson, 1976). Contudo, sempre que possível a etiologia deveria ser detalhada por diagnósticos clínicos, de imagem e por meio de bloqueios diagnósticos. Deve-se ainda obter descrição detalhada da síndrome dolorosa, caracterização dos sintomas neuropáticos, presença de sinais de alerta, claudicação neurogênica, entre outros.

O uso de anticonvulsivantes pode apresentar efeito positivo na melhora das alterações sensitivas, de modo que essa condição deve ser mensurada sempre que possível, tanto em síndromes dolorosas lombares, quanto radiculares. O déficit motor também deve ser mensurado.

Dada a relevância clínica do uso da analgesia multimodal no tratamento das diferentes síndromes dolorosas, mais ensaios para comparar anticonvulsivantes com outros tratamentos ativos (ex. antidepressivos, AINES, opioides, fisioterapia), assim como de associações de fármacos, podem aumentar o corpo de evidência da sua efetividade e segurança.

Nesta revisão foram incluídos pacientes portadores de dor lombar crônica oriundas ou associadas a diversas condições clínicas. Sete dos 18 estudos incluídos (Khosravi et al., 2014; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Sakai et al., 2015; Yaksi et al., 2007; Zencirci, 2010) examinaram pacientes com causas específicas de dor lombar crônica ou populações específicas. Os estudos de Khosravi et al. (2014) e Zencirci (2010) reportaram dados de pacientes com síndrome pós-laminectomia. Os dados de Levendoglu et al. (2004) foram obtidos de pacientes portadores de traumatismo raquimedular. O estudo de Markman et al. (2015) incluiu apenas pacientes portadores de claudicação neurogênica e o de Yaksi et al. (2007), apenas casos de pacientes com estenose de canal medular lombar. Sakai et al. (2015) e Markman et al. (2015) reportaram seus dados a partir de população de idade mais avançada (mais que 65 e 50 anos, respectivamente). Entretanto, uma vez que estas situações específicas fazem parte do espectro de alterações sob o diagnóstico de dor lombar crônica, e tendo em vista que este tipo de síndrome dolorosa é frequentemente de etiologia multifatorial

independente da presença de qualquer diagnóstico anatômico, a inclusão desses estudos fez-se relevante e, de modo geral, não comprometeram a validade externa dos achados desta revisão.

### 5.3 Qualidade da evidência

Como pôde ser notado, apesar do número considerável de estudos incluídos nesta revisão, o tamanho e a qualidade da evidência para a maioria dos desfechos avaliados é ainda insuficiente para traçar conclusões robustas.

O número total de participantes foi relativamente baixo, em razão do pequeno tamanho amostral dos estudos individuais, o que pode conduzir a maior nível de imprecisão nas análises. Pequenos tamanhos amostrais em ensaios individuais podem também ter levado a redução do poder das metanálises, gerando imprecisão em alguns desfechos.

Alguns estudos incluídos nesta revisão tiveram desenho do tipo crossover (Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015). Um desenho de estudo do tipo crossover apresenta a vantagem de reduzir variáveis que podem trazer confusão (uma vez que cada paciente se apresenta como seu próprio controle) e requer menos sujeitos participantes que em ensaios clínicos convencionais. Entretanto esta metodologia provavelmente não é a melhor para avaliar condições dolorosas crônicas, uma vez que a dor geralmente não é uma condição clínica estável em períodos longos de seguimento, podendo ser influenciadas por fatores externos como temperatura, ambiente e humor. Ainda existem algumas outras limitações. Primeiramente, existe relação com o efeito relacionado com a ordem das intervenções, uma vez que é possível que a ordem na qual os tratamentos são administrados possa afetar o desfecho. Em segundo lugar, existe também o risco da ocorrência do efeito “*carry-over*” entre os tratamentos, o que poderia confundir a estimativa do efeito. A relevância do efeito *carry-over* pode ser em especial significativa em estudos envolvendo síndromes dolorosas porque é biologicamente plausível que os efeitos analgésicos mediados por mudanças no

processamento central da dor possam persistir (Higgins & Green, 2011; Moore et al., 2013). Deste modo, a presença do efeito *carry-over* poderia levar a viés nos resultados dos estudos (Wellek & Blettner, 2012). É importante salientar que, nesta revisão, estudos que envolveram grupos paralelos foram em maior quantidade que os estudos do tipo crossover, dominando as análises em termos de número de participantes.

Com relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão, cinco deles (Atkinson et al., 2016; Baron et al., 2015; Cohen et al., 2015; Khosravi et al., 2014; Yildirim et al., 2003) foram classificados como baixo risco de viés. Entretanto, os demais estudos demonstraram alto risco de viés em ao menos um domínio:

- Blonna et al. (2004) apresentou geração de sequência aleatória inadequada;
- Ediz et al. (2010); Kalita et al. (2014); Sakai et al. (2015); Yaksi et al. (2007) apresentaram viés relacionado à inadequada alocação dos pacientes;
- Ediz et al. (2010); Kalita et al. (2014); Sakai et al. (2015); Zencirci (2010) apresentaram ausência de cegamento de pacientes e/ou pessoal;
- Ediz et al. (2010); Kalita et al. (2014); Malik et al. (2015); Pota et al. (2012) e Zencirci, 2010 tiveram cegamento inadequado quanto à avaliação dos desfechos.

Nenhum estudo nesta revisão apresentou risco considerável de viés em função de dados incompletos de desfecho.

Um problema adicional encontrado no processo de elaboração desta revisão foi o relato heterogêneo dos desfechos secundários, o que limitou o corpo de evidência (ex. déficits neurológicos e o Inventário de Depressão de Beck do primeiro grupo de comparação).

Finalmente, não foi possível verificar a ocorrência de viés de publicação, uma vez que menos que 10 estudos foram incluídos em cada uma das metanálises desta revisão.

#### **5.4 Potenciais vieses do processo de revisão**

Esta revisão restringiu os artigos incluídos a ensaios clínicos duplo-cegos, para reduzir fontes de viés relacionadas ao desenho dos estudos. Além disso, todos os esforços foram feitos no sentido de se reduzir o risco de viés no processo de revisão ao se empregar dois autores (DB e FBF) na busca e seleção de artigos e extração de dados de forma independente.

Amplios critérios de inclusão e abrangente estratégia de busca foram utilizados para identificar ensaios clínicos elegíveis. Adicionalmente, não houve restrição de idiomas para seleção das referências, sendo que foram contatadas companhias farmacêuticas e autores de estudos quanto a dados não publicados. Sempre que preciso, traduções dos artigos em outras línguas foram obtidas. Também foram contatados os autores dos artigos incluídos na revisão para obtenção de dados relacionados a desfechos estabelecidos no protocolo e eventualmente não reportados nos ensaios originais. Entretanto, apesar da ampla busca nos mais importantes bancos de dados, alguns ensaios podem não ter sido identificados, especialmente aqueles da literatura cinzenta.

Não foi possível adereçar de maneira completa todos os desfechos definidos na metodologia dessa revisão. Alguns dos estudos que foram incluídos não reportaram os desfechos do protocolo ou proveram dados insuficientes para a análise de dados. Além disso, existiu falta de padronização de desfechos, o que tornou difícil ou mesmo impossível a realização de metanálises para alguns desfechos.

Houve amplo período de seguimento entre os estudos incluídos; contudo, todos variaram de um a oito meses. É possível que a duração dos ensaios possa ter certo efeito na eficácia do uso de anticonvulsivantes. Futuros ensaios clínicos com períodos de seguimento prolongados (acima de 3 meses) poderão levar a uma estimativa de efeito mais acurada sobre a eficácia do uso de anticonvulsivantes em dor lombar crônica.

A dose dos anticonvulsivantes diferiu amplamente entre os estudos, em termos da máxima dose permitida, e se a dose era fixa, titulada para o efeito, ou titulada até o máximo sem correlação com efeitos benéficos ou adversos. Nesta revisão, os dados foram agrupados sem relação com a dose, dentro de amplos limites, uma vez que esta foi a única forma viável para se agrupar estes dados, e também em razão da falta de boa evidência de qualquer efeito claro da dose-resposta do uso de anticonvulsivantes em dor lombar crônica com ou sem radiculopatia.

### **5.5 Acordos e desacordos com outros estudos e revisões**

Revisão abordando medicações utilizadas em dores agudas e crônicas de origem lombar (Chou et al., 2007) incluiu dois ensaios clínicos placebo-controlados utilizando gabapentina (McCleane, 2001; Yildirim et al., 2003) e dois que fizeram uso de topiramato (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006). Os autores reportaram que ambos os anticonvulsivantes foram discretamente melhores que o placebo na melhora dos escores de dor. Estes resultados foram similares aos desta revisão, que apesar de qualidade da baixa evidência, mostrou superioridade do topiramato ao placebo. Os autores também identificaram um ensaio (Muehlbacher et al., 2006) que reportou ausência de diferença em desfechos de funcionalidade com topiramato em pacientes com dor lombar crônica com ou sem radiculopatia. Entretanto, uma metanálise com os dois estudos (Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006) revelou melhora funcional com o uso do topiramato se comparado ao placebo. A heterogeneidade da análise foi baixa ( $I^2 = 0\%$ ), apesar de o ensaio de Khoromi et al. (2005) ter avaliado pacientes com dor lombar e o estudo de Muehlbacher et al. (2006) ter incluído pacientes com dor em membros inferiores associada ao quadro doloroso lombar.

Com relação à incidência de efeitos colaterais, Chou et al. (2007), ao analisar o estudo de McCleane et al. (2001), não foi capaz de encontrar uma diferença clara entre gabapentina e placebo nas taxas de afastamento dos estudos por efeitos adversos. Torpor (6%), perda de energia (6%) e tontura (6%) foram reportados com



este anticonvulsivante. Comparado com difenidramina (placebo ativo), o topiramato foi associado a maiores taxas de abandono por efeitos adversos no estudo de Khoromi et al. (2005) – (33% versus 15%), sedação (34% versus 3%) e diarreia (30% versus 10%). Estes dados parecem estar em acordo com o resultados desta revisão. Apesar da heterogeneidade moderada entre os ensaios ( $I^2 = 34\%$ ), a metanálise de cinco estudos com diferentes anticonvulsivantes (topiramato, gabapentina e pregabalina) demonstrou diferença estatística significativa na incidência de efeitos colaterais sem gravidade. Adicionalmente, efeitos colaterais graves não foram relatados nos ensaios analisados por esta revisão. Vale ressaltar que importante diferença entre o estudo de Chou et al. (2007) e nossa revisão é que, no presente estudo, foram incluídos também estudos em línguas outras que o inglês, bem como resumos de anais de congressos.

Chung et al. (2013) realizou revisão sistemática sobre o tema “Tratamento farmacológico para dor lombar crônica não específica”. Entretanto, apenas um ensaio comparando anticonvulsivante com placebo foi analisado (Muehlbacher et al., 2006). Nessa revisão observou redução no escore de dor e de qualidade de vida com o uso de topiramato em comparação ao placebo, com menos efeitos colaterais neste último grupo. Apesar de este estudo ter realizado buscas por artigos em cinco bases de dados eletrônicas (Medline, Livraria Cochrane, CINAHL, Science Direct, e CAJ Full-text Database), apenas artigos em inglês e em chinês foram incluídos o que sugere que a estratégia de busca não tenha sido ampla o suficiente para a identificação de outros ensaios com anticonvulsivantes para o tratamento da dor lombar crônica. Outro fator limitante pode ser a ampla gama de fármacos (além de anticonvulsivantes) abordados na revisão de Chung et al. (2013).

O estudo de Pinto et al. (2012) foi uma revisão sistemática que incluiu dois ensaios que investigaram o efeito do uso de anticonvulsivantes em pacientes com radiculopatia. Este estudo incluiu apenas dois ensaios com anticonvulsivantes para o tratamento de radiculopatia (Khoromi et al., 2005 e Yildirim et al., 2003). A estratégia de busca desta revisão foi concluída em março de 2010 e a avaliação das referências foi restrita a cinco idiomas, enquanto a busca desta presente revisão foi atualizada até dezembro de 2016 não sendo imposta qualquer restrição quanto à

linguagem. Por este motivo, 18 ensaios clínicos puderam ser incluídos nesta revisão, o que gerou dados relevantes quanto à efetividade do uso de anticonvulsivantes para a redução da dor associada a lombalgia e radiculopatia, bem como dados referentes a outros desfechos relevantes. Esta revisão foi ainda capaz de realizar metanálise dos efeitos dos anticonvulsivantes no tratamento da dor lombar com radiculopatia. Apesar da alta heterogeneidade encontrada ( $I^2 = 98\%$ ), esta análise incluiu sete estudos e não foi capaz de encontrar superioridade dos anticonvulsivantes em relação ao placebo na melhora média da dor. A baixa qualidade da evidência mostra que, apesar da significância estatística da medida de efeito dos dados agrupados, este achado pode ser alterado futuramente com a acréscimo de dados provenientes de outros estudos sobre este tema. Isto está em acordo com Chou (2012), que defende que a evidência disponível até o momento é ainda insuficiente para conclusões definitivas relacionadas a este desfecho.

Outra revisão (Robertson et al., 2016) foi a primeira identificada que avaliou exclusivamente a classe de anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) no tratamento de radiculopatia. Deste modo, ensaios que envolveram dor lombar não específica não foram incluídos nesta revisão, que também restringiu os estudos incluídos àqueles em inglês. Os autores abordaram radiculopatia aguda e crônica e incluíram sete revisões sistemáticas, um estudo retrospectivo transversal, um estudo crossover controlado por placebo, um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo e um relato de caso. Em nossa revisão sistemática foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram anticonvulsivantes em pacientes com ou sem radiculopatia ou aqueles com estas condições ocorrendo simultaneamente. Nossos resultados são em geral similares aos reportados por Robertson et al. (2016), que demonstra baixa evidência de eficácia superior na redução da dor comparado ao placebo em pacientes com dor radicular crônica em uso de gabapentina ou pregabalina, e que estes dois anticonvulsivantes apresentam perfis similares de efeitos colaterais (em geral, sem gravidade).

A presente revisão também concorda com a revisão narrativa realizada por Lee (2010), que recomenda que a gabapentina deveria ser utilizada em pacientes selecionados portadores de dor lombar crônica (ex. aqueles com claudicação

neurogênica oriunda de estenose espinhal ou com evidencia de radiculopatia) que não responderam a agentes de primeira linha. Os achados sugerem que outros anticonvulsivantes (como a pregabalina e o topiramato) também poderiam ser considerados em testes terapêuticos.

## **5.6 Implicações para futuros estudos**

Esta revisão ressaltou a necessidade de avaliar a melhora dos pacientes com lombalgia e/ou radiculopatia crônica não apenas em termos de melhora dos escores de dor. Vários outros aspectos clínicos compõem o espectro de melhora desses doentes, devendo ser avaliados em resposta ao uso dos anticonvulsivantes. Deste modo, os ensaios clínicos devem se preocupar em, paralelamente à medida da analgesia, avaliar também melhora na incapacidade, estado geral de saúde, déficits sensitivos/motores, perfil de efeitos adversos e transtornos do humor, com destaque para a depressão. Desfechos padronizados devem ser utilizados para facilitar a análise de eficácia e segurança em futuras revisões.

Adicionalmente, deve haver preocupação em distinguir entre quadros agudos e crônicos, topografia da dor (presença de componente lombar e/ou radicular), com claro delineamento da patologia de base. O tamanho amostral e o tempo de seguimento devem ser suficientes, evitando-se sempre que possível o desenho de estudo tipo crossover por suas limitações.

A maioria dos ensaios clínicos desta revisão envolveram os anticonvulsivantes gabapentina e pregabalina. Contudo, diferentes tipos de anticonvulsivantes e dosagens devem ser estudados e sua efetividade, comparada ao placebo ou a diferentes tratamentos ativos. Ainda faz-se necessário o estudo de associações terapêuticas, uma vez que a analgesia multimodal é um dos pilares do tratamento da dor crônica. Os dados devem ser reportados sempre que possível por meio de médias com desvios padrão (ou erro padrão) para medidas contínuas, e por meio de número de eventos e número total de participantes analisados para medidas de efeito dicotômicas.

*Conclusão*

## 6 CONCLUSÃO

A partir de revisão sistemática da literatura concluímos:

Os anticonvulsivantes, quando comparados ao placebo, não apresentam maior eficácia na melhora dos escores de dor (baixo nível de evidência). O topiramato leva à melhora da incapacidade (evidência moderada). A gabapentina é eficaz na melhora de alterações sensitivas (evidência moderada). Em comparação ao placebo, alta qualidade de evidência revela que os anticonvulsivantes apresentam maior incidência de efeitos adversos não graves, com bom perfil de segurança.

Em comparação a outros tratamentos ativos, os anticonvulsivantes não demonstram maior eficácia na melhora dos escores de dor e da incapacidade relacionada à região lombar com baixa qualidade de evidência. Adicionalmente, não houve diferença com relação à segurança entre grupos (evidência baixa).

Evidência de estudos individuais sugere que a associação de anticonvulsivantes com outros tratamentos ativos é mais efetiva que o seu uso isolado na melhora média da dor (baixa qualidade de evidência). A associação de tratamentos parece ser efetiva na melhora de déficits sensitivos e na qualidade de vida (evidência moderada). Não houve diferença na segurança entre grupos (evidência baixa).

# *Referências*

## 4 REFERÊNCIAS

### 7.1 Estudos incluídos

- 1 Atkinson J, Slater M, Capparelli E, Patel S, Abramson I, Wolfson T, et al. A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating componente. PAIN 2016; 157:1499-1507.
  
- 2 Baron R, Freynhagen R, Toelle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain 2010;150:420-427.
  
- 3 Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. Pain Practice 2015;15(5):455-70.
  
- 4 Blonna D, Calvi V, Collo G, Marmotti A, Castoldi F. Gabapentin in the conservative treatment of radiculopathy. Minerva Ortopedica e Traumatologica 2004;55(1):15-22.
  
- 5 Cohen SP, Hanling S, Bicket MC, White RL, Veizi E, Kurihara C, et al. Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study. British Medical Journal 2015;350(h1748):1-9.
  
- 6 Ediz L, Hiz O, Toprak M, Erden M, Tekeotlu I. Effect of oxcarbazepine in the treatment of lumbar spinal stenosis in the elderly. In: Turk Geriatri Dergisi. Vol. Conference: 4. Ref ID: 1575. 2010.

- 7 Kalita J, Kohat AK, Misra UK, Bhoi SK. An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;15;342(1-2):127-132.
  
- 8 Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *The Journal of Pain* 2005;6(12):829-836.
  
- 9 Khosravi MB, Azemati S, Sahmeddini MA. Gabapentin versus naproxen in the management of failed back surgery syndrome; a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 2014;65(1):31-37.
  
- 10 Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29(7):743-751.
  
- 11 Malik KM, Nelson AM, Avram MJ, Robak SL, Benzon HT. Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Radicular Pain: Results of a Controlled Trial. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2015;5(4):1-5.
  
- 12 Markman JD, Frazer ME, Rast SA, McDermott MP, Gewandter JS, Chowdhry AK, et al. Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication. *Neurology* 2015;84(3):265-272.
  
- 13 Muehlbacher M, Nickel MK, Kettler C, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate in treatment of patients with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Clinical Journal of Pain* 2006;22(6):526-531.
  
- 14 Pota V, Barbarisi M, Sansone P, Moraci M, Pace MC, Passavanti MB, et al. Combination therapy with transdermal buprenorphine and pregabalin for chronic low back pain. *Pain Management* 2012;2(1):23-31.
  
- 15 Sakai Y, Ito K, Hida T, Ito S, Harada A. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *European Spine Journal* 2015;24(6):1309-1317.



16 Yaksi A, Ozgonenel L, Ozgonenel B. The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 2007;32(9):939-942.

17 Yildirim K, Sisecioglu M, Karatay S, Erdal A, Levent A, Ugur M, et al. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. *Pain Clinic* 2003;15:213-218.

18 Zencirci B 2010;2(1):207-211. Analgesic efficacy of oral gabapentin added to standard epidural corticosteroids in patients with failed back surgery. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2010;2(1):207-211.

## 7.2 Estudios excluidos

21 Cakir T; Evcik D; Subasi V; Samli F; Kavuncu V. The efficacy of gabapentin in patients with failed back surgery syndrome. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2014;60(4):323-328.

22 Chen C, Upward J, Arumugham T, Stier B, Davy M. Gabapentin Enacarbil and Morphine Administered in Combination Versus Alone: A Double-blind, Randomized, Pharmacokinetic, and Tolerability Comparison. *Clinical Therapeutics* 2015;37:349-357.

23 Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sørensen F, Sindrup SH et al. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009;47:861-867.

24 Kantito S, Tantisriwat N, Piravej K. Comparison of the effectiveness between generic and original form of gabapentin for pain relief in suspected neuropathic component of low back pain. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2014;97(7):767-775.

25 Kasimcan O, Kaptan H. Efficacy of Gabapentin for Radiculopathy Caused by Lumbar Spinal Stenosis and Lumbar Disk Hernia. *Neurol Med Chir* 2010;50(12):1070-1073.

- 26 Kaye AD, Bueno FR, Katalenich B, Stell C, Liu H, Rosinia FA, et al. The Effects of Gastroretentive Gabapentin (Gralise (R) on Spinal Stenosis Patients with Radicular Pain. *Pain Physician* 2014;17(2):169-178.
- 27 Levin OS, Moseïkin IA. Efficacy of gabapentin in patients with discogenic lumbosacral radiculopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S. S. Korsakova* 2009;109(12):60-65.
- 28 Mallison RB, Brassler M, Tilke C. Pregabalin in back pain with a neuropathic component: A prospective postmarketing surveillance study. *European Journal of Neurology* 2006;13:224.
- 29 Morera-Domínguez C, Ceberio-Balda F, Flórez-García M, Masramón X, López-Gómez V. A Cost-Consequence Analysis of Pregabalin versus Usual Care in the Symptomatic Treatment of Refractory Low Back Pain. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):517-531.
- 30 NCT01838044 2015. Efficacy and Safety Study of Celecoxib and Pregabalin Compared With Celecoxib Monotherapy, in Patients With Chronic Low Back Pain Having a Neuropathic Component. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2015 [cited 2016 March 04]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838044> NLM Identifier: NCT01838044 2015.
- 31 NCT02064790 2016. Soquid D. Comparison of Gabapentin and Pregabalin for Radicular Pain. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Emory University 2016 [cited 2016 May 25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02064790> NML Identifier: NCT02064790.
- 32 Prochazka J. Effect of gabapentin on neuropathic pain in patients with chronic low back pain. In: *Bolest* 17. Vol. 4. 2014:149-153.
- 33 Romanò CL; Romanò D; Bonora C; Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 2009;10:185-191.

34 Shah CS; Bansal D; Ghai B. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of interventions used for the management of patients with chronic low back pain. In: Pharmacoepidemiology and Drug Safety Conference: 30th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management - Taipei Taiwan (Republic of China). 2014.

35 Stavropoulou E, Siafaka I, Argyra E, Zis P, Raptis E, Vadalouca A. The use of pregabalin in patients suffering from chronic low back pain. In: Regional Anesthesia and Pain Medicine Conference: 33rd Annual European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, ESRA Congress - Seville Spain. 2014.

36 Takahashi N, Arai I, Kayama S, Ichiji K, Fukuda H, Kaga T, et al. Therapeutic efficacy of pregabalin in patients with leg symptoms due to lumbar spinal stenosis. *Fukushima Journal of Medical Science* 2014;60(1):35-42.

37 Takahashi N, Arai I, Kayama S, Ichiji K, Fukuda H, Konno Si. One-year follow-up for the therapeutic efficacy of pregabalin in patients with leg symptoms caused by lumbar spinal stenosis. *Journal of Orthopaedic Science* 2014;19(6):893-899.

38 Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Sugimoto Y, Takigawa T, Ozaki T. Outcomes of pregabalin in lumbar-disease patients with depression. *Journal of Orthopaedic Science* 2014;19:229-234.

39 Ustun ME, Ozerbil OM, Guney O, Kocaogullar Y. The efficacy of carbamazepine in the treatment of the pain due to lumbar lateral canal stenosis. *Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation* 1997;8(3).

40 Wetzel L, Zadrazil M, Paternostro-Sluga T, Authried G, Kozek-Langenecker S, Scharbert G. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *European Journal of Anaesthesiology* 2014;31(1):35-40.

### 7.3 Estudos que aguardam classificação

39. Aldrete JA, Aldrete VT, Williams SK, Johnson S. Reduction of neuropathic pain in patients with arachnoiditis: Crossover study of gabapentin versus phenytoin. *Pain Digest* 2000;10:64-67.
40. Bolotov AV, Izvozchikov SB, Polunina AG, Bolotova NN, Selitskii GV. Pregablin in the therapy of vertebrogenic pain syndromes in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S S Korsakova* 2008;108(12):66-67.
41. McCleane GH. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic* 2001;13(2):103-107.

### 7.4 Estudos em andamento

42. Markman J, et al. GRASSP: Gralise® for Spine Surgery Pain. *Clinicaltrials.gov*. First received: January 7, 2013. [Other: NCT01764464].
43. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, et al. PRECISE - pregabalin in addition to usual care for sciatica: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2013;14:1-8.

### 7.5 Outras referências

44. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *European Spine Journal* 2006;Suppl 2:S192-300.
45. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *The Clinical Journal of Pain* 1993;9(3):174-82.

46. Atkinson JH, Slater MA, Patterson TL, Grant I, Garfin SR. Prevalence, onset, and risk of psychiatric disorders in men with chronic low back pain: a controlled study. *Pain* 1991;45(2):111-21.
47. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede R-D. Neuropathic low back pain in clinical practice. *European Journal of Pain* 2016;20:861-873.
48. Bezerra DM, El Dib R, Vidal EIO, De Barros GAM, Chou R, Fukushima F. Anticonvulsants for chronic low-back pain. *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2014, issue 6, Art. N.: CD011171.
49. Boutron I, Moher D, Tugwell P, Giraudeau B, Poiraudeau S, Nizard R, et al. A checklist to evaluate a report of a non pharmacological trial (CLEAR NPT) was developed using consensus. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005;58:1233-40.
50. Carey TS, Garrett J, Jackman A, McLaughlin C, Fryer J, Smucker DR. The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopedic surgeons: the North Carolina Back Pain Project. *N Engl J Med*. 1995;333(14):913-917.
51. Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back and related disability in Saskatchewan adults. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988;23:1860.
52. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2007;147(7):505-14.
53. Chou R. Treating sciatica in the face of poor evidence. *BMJ* 2012;344:e487.
54. 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:E685-E704.

55. Cypress BK. Characteristics of physician visits for back symptoms: a national perspective. *Am J Public Health*. 1983;73(4):389-395.
56. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. *Spine (Phila Pa 1976)* 1987; 12:264.
57. Dogrul A, Gardell LR, Ossipov MH, Tulunay FC, Lai J, Porreca F. Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium channel blockers. *Pain* 2003;105(1-2):159-68.
58. Duffy S, Misso K, Noake C, Ross J, Stirk L. Supplementary searches of PubMed to improve currency of MEDLINE and MEDLINE In-Process searches via OvidSP. Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York. Poster presented at the UK InterTASC Information Specialists' Sub-Group (ISSG) Workshop; 9 July 2014; Exeter: UK (2014) [accessed 6.8.14]. Available from: [https://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoollresearch/pentag/documents/Steven\\_Duffy\\_ISSG\\_Exeter\\_2014\\_poster\\_1.pdf](https://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoollresearch/pentag/documents/Steven_Duffy_ISSG_Exeter_2014_poster_1.pdf).
59. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113(1-2):9-19.
60. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132(3):237-51.
61. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The Journal of Pain* 2008;9(2):105-121.
62. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2009;146:238-244.

63. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What Is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Medicine* 2014;15(1):4-15.
64. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Archives of internal medicine* 2009;169(3):251-8.
65. Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:263.
66. Furlan AD, Malmivaara A, Chou R, Maher CG, Deyo RA, Schoene M, et al. 2015 Updated Method Guideline for Systematic Reviews in the Cochrane Back and Neck Group. *Spine* 2015;40(21):1660-73.
67. Gronblad M, Jarvinen E, Airaksinen O, et al. Relationship of subjective disability with pain intensity, pain duration, pain location, and work-related factors in nonoperated patients with chronic low back pain. *Clin J Pain*. 2001;17:S114-S127.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians. *BMJ* 2008;336:995-8.
69. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
70. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24:S38-S47.

71. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2006;88-A(Suppl 2):21-4.
72. Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Medical Hypotheses* 2007;68(1):74-80.
73. Lee TJ. Pharmacologic Treatment for Low Back Pain: One Component of Pain Care. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2010;21:793-800.
74. Mackey SC, Maeda F. Functional imaging and the neural systems of chronic pain. *Neurosurgery Clinics of North America* 2004;15(3):269-88.
75. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *American Family Physician* 2005;71(3):483-90.
76. Marcus DA. Obesity and the impact of chronic pain. *Clin J Pain*. 2004;20:186-191.
77. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *The Journal of Pain* 2006;7(1S):S38-S47.
78. Meucci RD, Fassa AG, Paniz VM, Silva MC, Wegman DH. Increase of chronic low back pain prevalence in a medium-sized city of southern Brazil. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013;14:155.
79. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(1):38-45.
80. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Safety* 2007;30(7):555-67.



81. Nachemson A. The lumbar spine: an orthopedic challenge. *Spine*. 1976;1(1):59-71.
82. Nielson WR, Weir R. Biopsychosocial approaches to the treatment of chronic pain. *Clin J Pain*. 2001;17:S114-S127.
83. Pillastrini P, Gardenghi I, Bonetti F, Capra F, Guccione A, Mugnai R, et al. An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. *Joint Bone Spine* 2012;79(2):176-85.
84. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Ferreira PH, Hancock M, Oliveira VC, et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e497.
85. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
86. Robertson K, Marshman LA, Plummer D. Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016;26:1-7.
87. Romanò CL, Romanò D, Lacerenza M. Antineuropathic and Antinociceptive Drugs Combination in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *Pain Research and Treatment* 2012;2012(154781):1-8.
88. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002. [PubMed: 21784880].
89. Stynes S, Konstantinou K, Dunn KM. Classification of patients with low back-related leg pain: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016;17:226.
90. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WJJ, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1):1-49.

91. Vallfors B. Acute, subacute and chronic low back pain: clinical symptoms, absenteeism and working environment. *Scand J Rehabil Med.* 1985;11:S91-S98.
92. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L; Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28(12):1290-9.
93. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380(9859):2163-96.
94. Wellek S, Blettner M. On the Proper Use of the Crossover Design in Clinical Trials. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012;109(15):276-281.
95. White AA, Gordon SL. Synopsis: workshop on idiopathic low-back pain. *Spine.* 1982;7(2):141-149.
96. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2013;11:1-26.
97. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. Toward a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.
98. Xu B, Descalzi G, Ye HR, Zhuo M, Wang YW. Translational investigation and treatment of neuropathic pain. *Molecular Pain* 2012;9(8):15.



# *Apêndices*

## **Apêndice 1 - Estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas**

- **Português**

- LILACS**

- (Anticonvulsants or Anticonvulsivantes or Anticonvulsantes or Anticonvulsivante or Anticonvulsivos or Antiepilépticos) and (Low Back Pain or Dolor de la Región Lumbar or Dor Lombar or Lombalgia or Lumbago) and (Radiculopathy or Radiculopatía or Radiculite or Avulsão da Raiz Nervosa or Compressão da Raiz Nervosa or Transtorno da Raiz Nervosa)

- **Inglês**

- Medline, Pubmed, Web of Science e CENTRAL**

- (Anticonvulsants or Anticonvulsive Agents or Agents, Anticonvulsive or Anticonvulsive Drugs or Drugs, Anticonvulsive or Anticonvulsant Drugs or Drugs, Anticonvulsant or Antiepileptic Agents or Agents, Antiepileptic or Antiepileptics or Antiepileptic Drugs or Drugs, Antiepileptic) and (Low Back Pain or Back Pain, Low or Back Pains, Low or Low Back Pains or Pain, Low Back or Pains, Low Back or Lumbago or Lower Back Pain or Back Pain, Lower or Back Pains, Lower or Lower Back Pains or Pain, Lower Back or Pains, Lower Back or Low Back Ache or Ache, Low Back or Aches, Low Back or Back Ache, Low or Back Aches, Low or Low Back Aches or Low Backache or Backache, Low or Backaches, Low or Low Backaches or Low Back Pain, Recurrent or Recurrent Low Back Pain or Low Back Pain, Postural or Postural Low Back Pain or Low Back Pain, Mechanical or Mechanical Low Back Pain or Low Back Pain, Posterior Compartment) and (Radiculopathy or Radiculopathies or Radiculopathy, Cervical or Cervical Radiculopathies or Cervical Radiculopathy or Radiculopathies, Cervical or Nerve Root Disorder or Nerve Root Disorders or Radiculitis or Radiculitides or Nerve Root Inflammation or Inflammation, Nerve Root or Nerve Root Inflammations or Nerve Root Avulsion or Avulsion, Nerve Root or Avulsions, Nerve Root or Nerve Root Avulsions or Nerve Root Compression or Compression, Nerve Root or Compressions, Nerve Root or Nerve Root Compressions)

**Embase**

(Anticonvulsants or (Anticonvulsive Agents) or (Agents, Anticonvulsive) or (Anticonvulsive Drugs) or (Drugs, Anticonvulsive) or (Anticonvulsant Drugs) or (Drugs, Anticonvulsant) or (Antiepileptic Agents) or (Agents, Antiepileptic) or Antiepileptics or (Antiepileptic Drugs) or (Drugs, Antiepileptic)) and ((Low Back Pain) or (Back Pain, Low) or (Back Pains, Low) or (Low Back Pains) or (Pain, Low Back) or (Pains, Low Back) or Lumbago or (Lower Back Pain) or (Back Pain, Lower) or (Back Pains, Lower) or (Lower Back Pains) or (Pain, Lower Back) or (Pains, Lower Back) or (Low Back Ache) or (Ache, Low Back) or (Aches, Low Back) or (Back Ache, Low) or (Back Aches, Low) or (Low Back Aches) or (Low Backache) or (Backache, Low) or (Backaches, Low) or (Low Backaches) or (Low Back Pain, Recurrent) or (Recurrent Low Back Pain) or (Low Back Pain, Postural) or (Postural Low Back Pain) or (Low Back Pain, Mechanical) or (Mechanical Low Back Pain) or (Low Back Pain, Posterior Compartment)) and (Radiculopathy or Radiculopathies or (Radiculopathy, Cervical) or (Cervical Radiculopathies) or (Cervical Radiculopathy) or (Radiculopathies, Cervical) or (Nerve Root Disorder) or (Nerve Root Disorders) or Radiculitis or Radiculitides or (Nerve Root Inflammation) or (Inflammation, Nerve Root) or (Nerve Root Inflammations) or (Nerve Root Avulsion) or (Avulsion, Nerve Root) or (Avulsions, Nerve Root) or (Nerve Root Avulsions) or (Nerve Root Compression) or (Compression, Nerve Root) or (Compressions, Nerve Root) or (Nerve Root Compressions))

**ClinicalTrials.gov**

Advanced search, search terms field:

(back pain and (anticonvulsant\* OR anti-convulsant\* OR antiepileptic\* or anti-epileptic\*))

**WHO ICTRP**

Condition: back pain

Intervention: anticonvulsant\* OR anti-convulsant\* OR antiepileptic\* or anti-epileptic\*

## Apêndice 2 - Características dos estudos incluídos

Atkinson et al. (2016)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> <b>Período:</b> Janeiro de 2005 até junho de 2009 <b>Local de estudo:</b> não reportado <b>Tamanho amostral:</b> não justificado no resumo <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses</p>	<p><b>N:</b> 113 randomizados e com 73 pacientes que concluíram <b>Sexo:</b> 78% homens 22% mulheres <b>Idade (média):</b> 54,6 (não foi reportada idade média de cada grupo) <b>Critérios de inclusão:</b> 21-70 anos, mais diversas causas de dor lombar em frequência diária e de forte intensidade, medicamentos prévios para dor descontinuados, mulheres não gestantes <b>Critérios de exclusão:</b> co-morbidades graves, cirurgias prévias de grande porte, distúrbios de humor graves, abuso de álcool, uso de corticóides, alergias, gestação</p>	<p>Gabapentina (n=55) versus placebo (n=53) <b>Gabapentina:</b> 300 mg de gabapentina oral até 3600 mg ao dia por 12 semanas <b>Placebo:</b> uma a três cápsulas até três vezes ao dia por 12 semanas</p>	<p><b>Primário:</b> Escala Descritora Diferencial da Dor (0-10) <b>Secundário:</b> Índice de Incapacidade de Roland Morris</p>	<p>O autor foi contactado em 30/04/2015, 25/02/2016 e em 28/12/2016 para dados adicionais e outros desfechos publicados, mas não forneceu dados adicionais.</p>

<b>Risco de viés (Atkinson et al., 2016)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Os autores utilizaram esquema computadorizado de randomização que estratificava blocos um a um
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Alocação foi realizada por farmácia central
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	36 afastamentos de 108 pacientes randomizados. 7 pacientes saíram do grupo gabapentina devido ocorrência de efeitos adversos e 5 por resultados ineficazes. No grupo placebo, 5 pacientes se afastaram em consequência de efeitos colaterais e 1 devido ausência de melhora. Os demais pacientes se afastaram por outras razões não especificadas no estudo. Os autores realizaram análise por intenção de tratamento
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado



Baron et al. (2010)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR <b>Multi-cêntrico</b> <b>Período:</b> Abril de 2005 a junho de 2007 <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> 200 pacientes para atingir diferença média de 23% no tempo-para-evento entre os grupos <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (77 dias)</p>	<p><b>N:</b> 218 randomizados e com 187 pacientes que concluíram <b>Sexo:</b> 104 homens 113 mulheres <b>Idade (média):</b> 52,5 (pregabalina) e 52,6 (placebo) <b>Critérios de inclusão:</b> Não respondedores ao placebo, acima de 18 anos, radiculopatia lumbosacral por três meses <b>Critérios de exclusão:</b> Cirurgias prévias, corticóides espinhais, uso prévio de opióides, anticonvulsivantes ou antidepressivos</p>	<p>Pregabalina 150-600 mg/dia (n=110) versus placebo (n=107)  363 pacientes não respondedores ao placebo receberam pregabalina antes da randomização. 218 foram randomizados. O grupo que recebeu placebo teve a pregabalina descontinuada por sete dias antes da intervenção com o anticonvulsivante.  <b>Duração do tratamento:</b> 5 semanas</p>	<p><b>Primário:</b> Perda da resposta terapêutica  <b>Secundário:</b> Escala Analógica Visual, Escala de Incapacidade de Roland Morris, Escala de produtividade no trabalho, EuroQol</p>	<p><b>Nota 1:</b> Respondedores ao placebo fora excluídos da randomização, feita apenas com respondedores à pregabalina após 7 dias de descontinuação  <b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 01/05/2015 e em 27/02/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. O autor forneceu dados adicionais não publicados</p>

Risco de viés (Baron et al., 2010)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização por sistema envolvendo internet e telefone (IMPALA)
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Utilizado também o sistema IMPALA
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	30 afastamentos de 217 pacientes randomizados. Três pacientes do grupo pregabalina e seis no grupo placebo abandonaram por efeitos colaterais. Foi realizada análise por intenção de tratamento
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Alto risco de viés	O autor principal recebeu honorários de empresas farmacêuticas. Não ficou claro se os autores retiveram controle editorial pleno sobre o conteúdo do artigo Adicionalmente a randomização apenas após administração de pregabalina pode ter levado a efeito <i>carry-over</i> com interferência nos desfechos

Baron et al. (2015)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR <b>Multi-cêntrico</b> <b>Período:</b> Não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> 100 pacientes por grupo para poder de 80% em rejeitar hipótese nula <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (78 a 91 dias)</p>	<p><b>N:</b> 313 randomizados (a análise completa incluiu 309 pacientes e a per-protocolo 288 participantes) <b>Sexo:</b> 132 homens 181 mulheres <b>Idade (média):</b> 58,5 (tapentadol PR) e 56,3 (tapentadol PR + pregabalina) <b>Critérios de inclusão:</b> Dor lombar grave com componente neuropático em uso de dose estável tapentadol no momento da randomização; sem problemas de intolerância medicamentosa <b>Critérios de exclusão:</b> pacientes que alcançaram analgesia satisfatória antes da randomização</p>	<p>Tapentadol PR 300 mg/dia + pregabalina 300 mg/dia (n=159) versus tapentadol PR 300mg/dia + tapentadol PR 200 mg/dia (n=154)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 8 semanas</p>	<p><b>Primário:</b> mudança nos níveis de dor</p> <p><b>Secundário:</b> Satisfação subjetiva, impressão global de melhora, EuroQol, SF-12</p>	<p>O autor foi contactado em 01/05/2015 e em 27/02/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. O autor forneceu dados adicionais não publicados</p>

<b>Risco de viés (Baron et al., 2015)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Estudo duplo-cego
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	313 randomizados: a análise completa incluiu 309 pacientes e a per-protocolo, 288 participantes. 16 saíram do grupo tapentadol PR por efeitos adversos e 17, do grupo tapentadol e pregabalina pelo mesmo motivo. 12 de cada grupo saíram por razões diversas Análise por intenção de tratamento foi realizada
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	O autor principal recebeu honorários de empresas farmacêuticas. Os autores declaram terem mantido controle editorial independente do estudo mas não relatam se o controle das análises também foram mantidos

Blonna et al. (2004)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR  <b>Único-centro</b>  <b>Período:</b> Julho de 2002 a abril de 2003  <b>Local de estudo:</b> ambulatorial  <b>Tamanho amostral:</b> não justificada  <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (dias 7, 14 e 90)</p>	<p><b>N:</b> 50 pacientes randomizados e 47 que completaram o estudo  <b>Sexo:</b> não reportado  <b>Idade (média):</b> 59,85 (gabapentina com corticóide peridural) e 62,96 (corticóide peridural)  <b>Critérios de inclusão:</b> Acima de 18 anos, sintomas radiculares refratários a três semanas de tratamento conservador, eletromiografia positiva para componente radicular  <b>Critérios de exclusão:</b> cirurgia espinhal prévia, injeções peridurais prévias, diabetes e coagulopatias</p>	<p>Gabapentina 100-300 mg/dia com corticóide peridural com 4 mg de Betametasona (n=26) versus corticóide peridural (n=24)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 2 meses</p>	<p>Níveis de dor, parestesia, hipoestesia e insônia</p>	<p>O autor foi contactado em 13/05/2015 e em 27/02/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu.</p>

<b>Risco de viés (Blonna et al., 2004)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Realizada por operador central não envolvido diretamente com o estudo
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Os autores não relataram o uso de qualquer forma de pílulas de placebo no grupo controle, o que sugere que os pacientes poderiam estar cientes do grupo para o qual teriam sido randomizados. Desta forma o pessoal envolvido também poderia saber para qual grupo o participante teria sido randomizado
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	O estudo não relatou. Contudo, como não houve pílulas de placebo no grupo controle, teria sido fácil para o avaliador saber para qual grupo os pacientes foram alocados
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Alto risco de viés	Quatro afastamentos no grupo da pregabalina por efeitos adversos. Os autores excluíram estes participantes da análise final
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado

Cohen et al. (2015)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR <b>Multi-cêntrico</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> buscou-se poder suficiente para avaliar a efetividade dos dois tratamentos. Taxa de retenção de 87% e nível alfa bi-caudal de 0,05 <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (3 meses)</p>	<p><b>N:</b> 145 pacientes randomizados e 143 analisados no primeiro mês e 74 no terceiro mês do estudo <b>Sexo:</b> 107 homens 38 mulheres <b>Idade (média):</b> 41,7 (gabapentina) e 43,8 (corticóide peridural) <b>Critérios de inclusão:</b> acima de 17 anos, dor radicular ou lombo-sacral maior ou igual a 4 (ENV 0-10). Exame de imagem confirmando patologia de base <b>Critérios de exclusão:</b> dor neuropática com mais de 4 anos de duração, uso prévio sem sucesso de gabapentina ou pregabalina, injeções peridurais de corticóides prévias, cirurgia lombares, comorbidades graves</p>	<p>Gabapentina 800-3600 mg/dia com peridural sem corticóide (n=72) versus corticóide peridural com 60 mg de depo metilprednisolona e placebo oral (n=73)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 3 meses</p>	<p><b>Primários:</b> nível de dor em membro inferior no primeiro e terceiro mês</p> <p><b>Secundários:</b> dor lombar, Índice de Incapacidade de Oswestry e satisfação</p>	<p>O autor foi contactado em 13/05/2015 e em 01/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. O autor forneceu dados adicionais não publicados</p>

<b>Risco de viés (Cohen et al., 2015)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização por tabelas em computador
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Realizada por meio de envelopes selados
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Primeiro mês: dois afastamentos de 145 pacientes randomizados, ambos do grupo peridural com placebo  Segundo mês: 72 afastamentos de 145 pacientes randomizados. 30 do grupo peridural com placebo (23 por desfechos negativos) e 40 do grupo gabapentina com peridural sem corticóide (39 por desfechos negativos  Análise por intenção de tratamento foi realizada
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado



Ediz et al. (2010)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> ou <b>Multi-cêntrico:</b> não reportado <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> não reportado <b>Tamanho amostral:</b> não justificada <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (8 semanas)	<b>N:</b> 29 pacientes randomizados e 23 pacientes completaram o estudo <b>Sexo:</b> não reportado <b>Idade (média):</b> entre 60 e 74 anos <b>Critérios de            inclusão:</b> estenose espinhal lombar com dor neuropática <b>Critérios de            exclusão:</b> não reportado	Oxcarbazepina com tratamento padrão (n=13) versus tratamento padrão (n=16)  Tratamento padrão composto por vitaminas B1, B6 e B12, AINES e programa de exercícios domiciliares  <b>Duração do            tratamento:</b> 8 semanas	Escores de dor, distância percorrida e parestesia	<b>Nota 1:</b> Dados extraídos de resumo publicado  <b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 01/05/2015 e em 01/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Ediz et al., 2010)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Ensaio clínico do tipo aberto
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Ensaio clínico do tipo aberto
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Risco incerto de viés	6 pacientes saíram do estudo por perda de contato – 4 do grupo oxcarbazepina e 2 do grupo tratamento padrão. Os autores não relataram no resumo que tipo de análise foi realizada
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado

Kalita et al. (2014)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR  <b>Único-centro</b>  <b>Período:</b> entre 2012 e 2013  <b>Local de estudo:</b> ambulatorial  <b>Tamanho amostral:</b> erro tipo I alfa = 0,05 e tipo II beta = 80% usando teste Z. A amostra foi estimada em 99 para cada grupo com poder em 80%  <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (14 semanas)</p>	<p><b>N:</b> 200 pacientes randomizados e 147 pacientes completaram o estudo  <b>Sexo:</b> 109 homens 91 mulheres  <b>Idade (média):</b> 41,6 (amitriptilina) e 42 (pregabalina)  <b>Critérios de inclusão:</b> pacientes com dor lombar crônica por tempo maior que três meses  <b>Critérios de exclusão:</b> co-morbidades graves, cirurgias espinhais, gestação, pacientes imunossuprimidos, extremos de idade (menor que 15 e maior que 60 anos)</p>	<p>Pregabalina 75-300 mg/dia (n=97) versus amitriptilina 12,5-50 mg/dia (n=103)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 14 semanas</p>	<p><b>Primário:</b> redução da EAV maior que 50%</p> <p><b>Secundário:</b> melhora da incapacidade acima de 20% (Índice de Oswestry) e efeitos colaterais</p> <p>Observação: os desfechos EAV e Índice de Incapacidade de Oswestry foram reportados separadamente para pacientes com dor lombar crônica, radiculopatia e estenose do canal lombar</p>	<p><b>Nota 1:</b> A estimativa do tamanho amostral foi feita a partir de estudo com pacientes com neuropatia diabética</p> <p><b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 02/05/2015 e em 01/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. O autor forneceu dados adicionais não publicados</p>

<b>Risco de viés (Kalita et al., 2014)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização gerada por computadores
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Ensaio clínico do tipo aberto
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Ensaio clínico do tipo aberto
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	53 pacientes saíram do estudo de um total de 200 randomizados. 26 afastamentos no grupo amitriptilina (11 por efeitos colaterais) e 27 no grupo pregabalina (12 por efeitos adversos). Os autores fizeram sua análise por intenção de tratamento
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado

Khoromi et al. (2005)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR (tipo crossover)  <b>Único-centro</b>  <b>Período:</b> entre março de 2001 e março de 2002  <b>Local de estudo:</b> ambulatorial  <b>Tamanho amostral:</b> estimado em 28 pacientes para alfa de 0,05 e beta de 0,20 usando fórmula para estudo do tipo crossover  <b>Seguimento:</b> 4 a 6 meses (18 semanas)</p>	<p><b>N:</b> 41 pacientes randomizados e 29 pacientes completaram ambos os tratamentos do estudo  <b>Sexo:</b> 16 homens 13 mulheres  <b>Idade (média):</b> 53 anos (entre aqueles que completaram o estudo)  <b>Critérios de inclusão:</b> radiculopatia lombar, dor radicular entre 4 a 10 no último mês, idade entre 18 e 75 anos  <b>Critérios de exclusão:</b> co-morbidades graves, dores em outras localidades mais intensas que a dor lombar, gestação</p>	<p>Topiramato 50-400 mg/dia (n=21) versus placebo ativo de difenidramina de 6,25 a 50 mg/dia (n=20) com crossover</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> cada período consistiu em 4 semanas de titulação da droga e 2 duas semanas de manutenção, seguido por duas semanas de retirada dos medicamentos</p>	<p><b>Primário:</b> comparação dos escores de dor durante as duas semanas de manutenção</p> <p><b>Secundário:</b> alívio global da dor, Índice de Incapacidade de Oswestry, Inventário de Depressão de Beck, SF-36</p>	<p><b>Nota 1:</b> Apesar de apenas 26 pacientes completarem ambos os tratamentos, os autores justificaram a inclusão de três pacientes, completando 29 participantes</p> <p><b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 02/05/2015 e em 01/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu</p>

<b>Risco de viés (Khoromi et al., 2005)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização gerada tabela aleatória de 32 números
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Realizada por farmacêutico
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Realizada por meio de diários dos pacientes e estes eram cegados para a intervenção
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Alto risco de viés	13 pacientes de um total de 41 foram retirados do estudo. Um total de 10 pacientes saíram por efeitos colaterais durante o período com topiramato. Houve duas perdas com placebo por razões não relacionadas. Os autores realizaram uma análise per-protocolo com os 29 participantes que completaram o estudo e também uma análise por intenção de tratamento considerando 31 pacientes e não os 41 randomizados
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Alto risco de viés	O período de <i>washout</i> de duas semanas entre os tratamentos provavelmente não foi suficiente para prevenir o efeito <i>carry-over</i>

Khosravi et al. (2014)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> não justificado <b>Seguimento:</b> 4 a 8 meses (6 meses)	<b>N:</b> 40 pacientes randomizados e analisados <b>Sexo:</b> 17 homens 23 mulheres <b>Idade (média):</b> 47 anos (gabapentina) e 49 anos (naproxeno) <b>Critérios de inclusão:</b> pacientes com síndrome pós-laminectomia <b>Critérios de exclusão:</b> gestação, comorbidades graves, alergias, tratamento prévio com gabapentina ou naproxeno	Gabapentina 300-1800 mg/dia (n=20) versus naproxeno 250-1500 mg/dia (n=20)  <b>Duração do tratamento:</b> 6 semanas	EAV e consumo de opióides e paracetamol como resgate	O autor foi contactado em 02/05/2015 e em 01/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Khosravi et al., 2014)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização gerada por computador
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Todos os pacientes completaram o estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado



Levendoglu et al. (2004)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR (tipo crossover)</p> <p><b>Único-centro ou Multi-cêntrico:</b> não reportado</p> <p><b>Período:</b> não reportado</p> <p><b>Local de estudo:</b> Ambulatorial; contudo, os pacientes foram hospitalizados durante os períodos de titulação</p> <p><b>Tamanho amostral:</b> tamanho amostral de 16 e 17 em cada grupo foi calculado para alfa em 5% e beta em 20%</p> <p><b>Seguimento:</b> 4 a 8 meses (18 semanas)</p>	<p><b>N:</b> 20 pacientes randomizados e analisados</p> <p><b>Sexo:</b> 13 homens 7 mulheres</p> <p><b>Idade (média):</b> idade média de 35,9 anos. Dados de cada grupo não foram fornecidos.</p> <p><b>Critérios de inclusão:</b> Lesão espinhal traumática completa em níveis torácico ou lombar, idade entre 20 e 65 anos e dor neuropática por mais que seis meses</p> <p><b>Critérios de exclusão:</b> Deficits cognitivos, gestação, uso de anticonvulsivantes ou antidepressivos, depressão, hipersensibilidade aos fármacos utilizados</p>	<p>Gabapentina 900-3600 mg/dia (n=20) versus placebo (n=20)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 18 semanas, com período de duas semanas de <i>washout</i> entre os tratamentos</p>	<p>Escala de dor neuropática e formulário simplificado de depressão de Beck</p>	<p><b>Nota 1:</b> Este estudo avaliou uma população restrita – pacientes com síndrome pós-laminectomia</p> <p><b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 02/04/2015 e em 02/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu</p>

<b>Risco de viés (Levendoglu et al., 2004)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Randomização realizada, mas estudo não especificou o método utilizado
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Todos os pacientes completaram o estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Alto risco de viés	O período de <i>washout</i> entre tratamentos (de duas semanas) provavelmente não foi suficiente para evitar o efeito <i>carry-over</i>

Malik et al. (2015)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR</p> <p><b>Único-centro</b></p> <p><b>Período:</b> entre junho de 2009 e agosto de 2012</p> <p><b>Local de estudo:</b> ambulatorial</p> <p><b>Tamanho amostral:</b> baseado no desfecho primário. 19 pacientes para cada grupo para poder de 82%. Nível de significância de 0,05</p> <p><b>Seguimento:</b> menos que 4 semanas (3 semanas)</p>	<p><b>N:</b> 39 pacientes randomizados e 19 pacientes completaram o estudo</p> <p><b>Sexo:</b> 20 homens 19 mulheres</p> <p><b>Idade (média):</b> 42 anos (pacientes do grupo placebo que completaram o estudo); 44 anos (pregabalina que completaram); 46 anos (placebo que saíram); 51 (pregabalina que saíram).</p> <p><b>Critérios de inclusão:</b> idade entre 18 e 65 anos, com dor radicular por mais que 3 meses</p> <p><b>Critérios de exclusão:</b> uso prévio de anticonvulsivantes, com hipersensibilidade, em uso de narcóticos, co-morbidades graves</p>	<p>Pregabalina 150-300 mg/dia (n=20) versus placebo (n=19)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 6 semanas de tratamento e 3 semanas de seguimento após o tratamento</p>	<p>Escala Numérica de Dor, Índice de Incapacidade de Oswestry e impressão global de melhora pelo paciente</p>	<p><b>Nota 1:</b> 8 de 10 (56%) pacientes no grupo pregabalina e 5 de 9 (80%) pacientes do grupo placebo apresentaram do lombo crônica (mais que 50% da população)</p> <p><b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 24/02/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu</p>

Risco de viés (Malik et al., 2015)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização realizada por meio de computador
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Cápsulas preparadas por equipe de farmácia, e dispensadas com o rótulo de “droga do estudo”
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Os autores afirmaram no artigo que “a natureza duplo-cega do estudo foi mantida até o último paciente ser recrutado”. Esta sentença é de certo modo confusa e sugere que o cegamento poderia ter sido interrompido após o recrutamento do último participante
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Os autores afirmaram no artigo que “a natureza duplo-cega do estudo foi mantida até o último paciente ser recrutado”. Esta sentença é de certo modo confusa e sugere que o cegamento poderia ter sido interrompido após o recrutamento do último participante
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Os autores realizaram análise de acordo com o tratamento. Dez pacientes em cada grupo abandonaram. Nove pacientes no grupo pregabalina e oito no grupo placebo perderam seguimento. Um paciente do grupo de intervenção e dois no grupo placebo saíram por efeitos adversos. A taxa uniforme de afastamento entre grupos bem como as características demográficas semelhantes entre os participantes, provavelmente permitiram que estes afastamentos não afetassem os resultados gerais do estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Alto risco de viés	O pequeno tamanho amostral deste estudo pode ter afetado sua capacidade de detectar diferenças entre os desfechos. Apesar do risco de imprecisão, isto provavelmente não levou a diferenças significativas entre grupos O curto tempo de seguimento do tratamento (3 semanas) pode ter evitado que benefícios adicionais do anticonvulsivante fossem detectados

Markman et al. (2015)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR (tipo crossover) <b>Único-centro</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> 26 participantes para poder de 90% com nível de significância de 0,05% <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (30 dias)</p>	<p><b>N:</b> 29 pacientes randomizados e 26 pacientes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 20 homens 9 mulheres <b>Idade (média):</b> 71,1 anos (pregabalina/difenidramina) e 69 anos (difenidramina/pregabalina) <b>Critérios de inclusão:</b> idade superior a 50 anos, com confirmação radiográfica de patologia de base, sintomas de claudicação neurogênica e dor induzida pela deambulação <b>Critérios de exclusão:</b> uso prévio de anticonvulsivantes, cirurgias ou uso de esteroides espinhais previamente, hipersensibilidades, co-morbidades graves</p>	<p>Pregabalina/difenidramina 150-300 mg/dia (n=29) versus difenidramina/pregabalina (n=29) com crossover  Pregabalina 150-300 mg/dia e difenidramina 6,25-12,5 mg/dia. Os períodos de tratamento foram separados por 10 dias  <b>Duração do tratamento:</b> 30 dias</p>	<p><b>Primário:</b> tempo para dor de moderada intensidade mediante deambulação (Escala Numérica de Dor)  <b>Secundário:</b> Dor ao repouso, distância caminhada, avaliação global da dor lombar, Questionário de Incapacidade de Roland Morris, Inventário Resumido da Dor, Índice de Incapacidade de Oswestry, Questionário Suíço de Estenose Espinhal</p>	<p>Este estudo avaliou uma população restrita de pacientes com estenose espinhal, contudo avaliou desfechos específicos inerentes a dor lombar (avaliação global da dor lombar, Questionário de Incapacidade de Roland Morris e Índice de Incapacidade de Oswestry)</p>

Risco de viés (Markman et al., 2015)		
Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização realizada por meio de computador e conduzida por farmacêutico
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Cápsulas idênticas – equipe envolvida não sabia diferenciá-las
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados. Uso de placebo ativo (difenidramina) visou auxiliar o cegamento.
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Houve três afastamentos no estudo. Dois no grupo pregabalina por efeitos adversos e um no grupo placebo por não-comparecimento para seguimento. A análise foi realizada de acordo com o tratamento recebido, contudo, o pequeno número e uniforme número de afastamentos provavelmente não afetou os resultados gerais do estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Alto risco de viés	O estudo foi financiado por empresa farmacêutica; contudo, os autores atestam a independência editorial do estudo. O período de <i>washout</i> entre tratamentos (10 dias) provavelmente não foi suficiente para prevenir efeito <i>carry-over</i> .

Muehlbacher et al. (2006)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<p><b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> Erro tipo 1 de 5% e poder de 80%, com tamanho amostral de 48 pacientes por grupo. <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (10 semanas)</p>	<p><b>N:</b> 96 pacientes randomizados e 89 pacientes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 60 homens 36 mulheres <b>Idade (média):</b> 48,8 anos (topiramato) e 48,7 anos (placebo) <b>Critérios de inclusão:</b> idade superior a 18 anos com sintoma de dor lombar com ou sem radiculopatia por ao menos 6 meses, mas sem déficits neurológicos <b>Critérios de exclusão:</b> Distúrbios graves do humor, uso de narcóticos ou topiramato, comorbidades graves, dependência de álcool ou gestação</p>	<p>Topiramato 50-300 mg/dia (n=48) versus placebo (n=48)</p> <p><b>Duração do tratamento:</b> 10 semanas</p>	<p>Questionário de Dor de McGill, Índice de Incapacidade de Oswestry, SF-36</p>	<p>O autor foi contactado em 02/04/2015 e em 02/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu</p>

<b>Risco de viés (Muehlbacher et al., 2006)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
A ocultação da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Administração confidencial pela clínica
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Participantes e investigadores foram cegados.
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	O avaliador foi cegado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Houve sete afastamentos no estudo. Destes, dois foram do grupo topiramato e cinco, do grupo placebo. Em todos os casos o motivo foi por falha em comparecer mais que uma vez para seguimento. Análise por intenção de tratamento foi realizada
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Baixo risco de viés	Não detectado
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	O tamanho amostral foi provavelmente pequeno. Apesar de ser uma fonte de imprecisão provavelmente não foi suficiente para interferir nos resultados de um grupo em relação ao outro. Adicionalmente o seguimento de 10 semanas pode ter sido muito curto para avaliar com precisão os resultados



Pota et al. (2012)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> ou <b>Multi-cêntrico:</b> não reportado <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> não justificado <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (6 semanas)	<b>N:</b> 44 pacientes randomizados; todos completaram o estudo <b>Sexo:</b> 22 homens 22 mulheres <b>Idade (média):</b> Homens: 55 anos Mulheres: 56 anos A idade média para cada grupo de intervenção não foi informada <b>Critérios de inclusão:</b> idade entre 35 e 80 anos, dor lombar crônica, dor espontânea de início entre 12 a 60 meses antes do estudo <b>Critérios de exclusão:</b> Distúrbios neurológicos, gestação ou lactação, doenças neoplásicas ou infecto-contagiosas, uso prévio de corticóides, antidepressivos e anticonvulsivantes	Buprenorfina transdérmica 35 mcg/h + pregabalina 300mg/dia (n=22) versus buprenorfina transdérmica 35 mcg/h + placebo (n=22)  <b>Duração do tratamento:</b> 6 semanas	EAV e outras escalas de Intensidade da dor (PPI e PRI), impacto na qualidade do sono	O autor foi contactado em 03/05/2015 e em 03/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Pota et al., 2012)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização por códigos gerados por computador
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Estudo simples-cego onde apenas os pacientes cegados foram submetidos a randomização
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Apenas pacientes foram cegados
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Todos os participantes completaram o estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado

Sakai et al. (2015)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Único-centro</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> 15 pacientes por grupo foi calculado como suficiente para garantir poder amostral em 80% com t teste bicaudal <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (3 meses)	<b>N:</b> 65 pacientes randomizados e 60 participantes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 40 homens 29 mulheres <b>Idade (média):</b> 72,03 (pregabalina) e 72,6 (TRAM/APAP) <b>Critérios de inclusão:</b> pacientes com dor lombar crônica, acima de 65 anos <b>Critérios de exclusão:</b> pacientes que tenham recebido tratamento prévio para DLC, dor em membros maior que dor lombar, fraturas espinhais compressivas e comorbidades graves	Pregabalina 75 mg/dia (n=32) versus TRAM/APAP 75/650 mg/dia (n=33)  <b>Duração do tratamento:</b> 12 semanas	EAV, RDQ, SF-MPQ, EQ-5D e GDS	O autor foi contactado em 06/10/2015 e em 25/02/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Sakai et al., 2015)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Permutação de blocos, contudo, detalhes adicionais da randomização não foram fornecidos
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Ensaio clínico do tipo aberto
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Os avaliadores foram cegados
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Houve um total de cinco afastamentos. Dois no grupo pregabalina e três no grupo TRAM/APAP. A análise foi realizada de acordo com o protocolo, mas a taxa de afastamentos provavelmente não afetou os resultados do estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Os autores declararam que o tamanho amostral foi provavelmente pequeno mas acreditamos que este fato não foi suficiente para favorecer um tratamento em relação a outro. Este estudo foi composto por população acima de 65 anos, o que pode comprometer a generalização dos resultados para outras populações

Yaksi et al. (2007)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR (estudo piloto) <b>Multi-cêntrico</b> <b>Período:</b> seis meses <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> não justificado – estudo piloto <b>Seguimento:</b> 4 a 8 meses (4 meses)	<b>N:</b> 55 pacientes randomizados; todos os participantes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 18 homens 37 mulheres <b>Idade (média):</b> 50,7 (gabapentina) e 50,9 (grupo controle) <b>Critérios de            inclusão:</b> sintomas de claudicação neurogênica intermitente e diagnóstico de estenose espinhal lombar <b>Critérios de            exclusão:</b> presença de outras síndromes dolorosas	Gabapentina 900- 2400 mg/dia + tratamento padrão (n=28) versus tratamento padrão (n=27)  Tratamento padrão composto por: exercícios, espalho lombosacral e AINES  <b>Duração do            tratamento:</b> 4 meses	Dor, distância percorrida e presença de déficits neurológicos	<b>Nota 1:</b> o autor avaliou uma população restrita – pacientes com estenose espinhal lombar – que pode ser fonte de heterogeneid ade  <b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 03/05/2015 e em 03/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Yaksi et al., 2007)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Baixo risco de viés	Randomização por meio de programa de computador
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores "cegos" para os grupos de alocação?	Baixo risco de viés	Pacientes e pessoal foram cegados
Os desfechos foram avaliados com o avaliador "cego" para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Todos os participantes concluíram o estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Os autores sugerem que o tamanho amostral foi pequeno, mas provavelmente não levou a imprecisão neste estudo Eles também enfatizaram que o período de seguimento deveria ser maior para avaliação dos benefícios terapêuticos no longo termo. Contudo, é opinião dos autores desta revisão que os quatro meses de seguimento foram provavelmente suficientes para avaliação dos principais desfechos

Yildirim et al. (2003)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Unico-centro</b> ou <b>Multi-cêntrico:</b> não reportado <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> não justificado <b>Seguimento:</b> 1 a 3 meses (2 meses)	<b>N:</b> 50 pacientes randomizados e 43 participantes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 18 homens 32 mulheres <b>Idade (média):</b> 38 (gabapentina) e 40,5 (grupo controle) <b>Critérios de inclusão:</b> não reportados <b>Critérios de exclusão:</b> contra-indicações a gabapentina, depressão e neuropatias graves, gestação, alcoolismo crônico, cirurgias espinhais e outros tipos de dor	Gabapentina 900-3600 mg/dia (n=25) versus placebo (n=25)  <b>Duração do tratamento:</b> 2 meses	Localização da dor, limitação a flexão espinhal, grau de estiramento de membro inferior, reflexos, mudanças sensoriais e musculares	O autor foi contactado em 13/05/2015 e em 03/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Yildirim et al., 2003)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Apesar de o estudo ter sido randomizado, o método não foi informado
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Risco incerto de viés	Não reportado
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Alto risco de viés	Houve sete afastamentos no estudo. Dois no grupo gabapentina devido a efeitos colaterais e cinco no grupo placebo por ineficácia no tratamento. Os autores realizaram análise de acordo com o protocolo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado



Zencirci et al. (2010)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
<b>Desenho:</b> ECR <b>Unico-centro</b> <b>Período:</b> não reportado <b>Local de estudo:</b> ambulatorial <b>Tamanho amostral:</b> não justificado <b>Seguimento:</b> 4 a 8 meses (6 meses)	<b>N:</b> 42 pacientes randomizados; todos os participantes completaram o estudo <b>Sexo:</b> 19 homens 23 mulheres <b>Idade (média):</b> 47,6 (gabapentina) e 42,1 (grupo controle) <b>Critérios de inclusão:</b> maior de 18 anos, dor em membro inferior maior que dor lombar, sintomas por tempo superior a 6 meses e confirmação de patologia de base por imagem <b>Critérios de exclusão:</b> hérnia discal grande ou estenose foraminal grave na RNM, corticóides peridurais prévios	Gabapentina 1200 mg/dia + tratamento padrão (n=21) versus tratamento padrão (n=21)  Tratamento padrão: dose única de metilprednisolona (80 mg) peridural e tratamento oral com naproxeno (1100 mg/dia), tizanidina (12 mg/dia) e complexo vitamínico (vitaminas B e C)  <b>Duração do tratamento:</b> 6 meses	EAV	<b>Nota 1:</b> Este estudo avaliou uma população restrita – síndrome pós-laminectomia  <b>Nota 2:</b> O autor foi contactado em 03/05/2015 e em 03/03/2016 para dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

<b>Risco de viés (Zencirci et al., 2010)</b>		
<b>Item</b>	<b>Julgamento</b>	<b>Descrição</b>
A geração da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Apesar de o estudo ter sido randomizado, o método não foi informado
A ocultação da alocação foi realizada?	Risco incerto de viés	Não reportado
Os desfechos foram avaliados com os participantes e investigadores “cegos” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	Estudo do tipo aberto
Os desfechos foram avaliados com o avaliador “cego” para os grupos de alocação?	Alto risco de viés	O autor reportou o estudo com ausência de cegamento
Controle de dados incompletos verificados? (perdas)	Baixo risco de viés	Todos os participantes randomizados completaram o estudo
Livre de viés de relato seletivo de desfechos?	Risco incerto de viés	Até onde se pode pesquisar, o ensaio clínico não foi registrado em nenhuma base de dados de ensaios clínicos ou website
Outros tipos de viés	Baixo risco de viés	Não detectado

### Apêndice 3 - Características dos estudos excluídos

Razão para exclusão	
Çakir et al., 2014	Ensaio clínico quase-randomizado
Chen et al., 2015	ECR; contudo, os desfechos avaliados foram farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade. Os participantes foram pessoas saudáveis sem passado de doenças médicas relevantes
Finnerup et al., 2009	ECR, envolvendo participantes com dor relacionada a traumatismo raquimedular. Menos de 50% dos participantes eram portadores de dor lombar crônica e os resultados do estudo não foram reportados separadamente de acordo com a topografia da dor
Kantito et al., 2014	ECR; contudo, comparou duas apresentações distintas do anticonvulsivante gabapentina
Kasimcan & Kaptan, 2010	Série de casos
Kaye et al., 2014	Série de casos
Levin & Moseikin, 2009	Série de casos
Mallison et al., 2006	Estudo observacional
Morera-Domínguez et al., 2010	Análise secundária de estudo prospectivo e naturalista prévio
NCT01838044, 2015	Recrutamento encerrado em 03/04/2015 devido à baixa taxa de recrutamento, falta de viabilidade operacional e por motivos de eficácia e segurança
NCT02064790, 2016	Estudo prospectivo do tipo coorte
Prochazka et al., 2014	Estudo retrospectivo
Romanò et al., 2009	Ensaio clínico quase-randomizado
Shah et al., 2014	Estudo observacional
Stravopoulou et al., 2014	Estudo observacional
Takahashi et al. 2014	Estudo observacional
Tetsunaga et al., 2014	Série de casos
Ustun et al., 1997	Série de casos
Wetzel et al., 2014	ECR; contudo, não avaliou especificamente anticonvulsivantes, mas outros analgésicos não opióides

#### Apêndice 4 - Características dos estudos que aguardam classificação

Aldrete et al. (2000)				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
Estudo do tipo crossover	Pacientes com aracnoidite (n=62). Todos os participantes foram analisados	Gabapentina 900 mg/dia (n=34) versus fenitoína 400 mg/dia (n=28)  6 meses para cada um dos tratamentos  <b>Duração do tratamento: 1 ano</b>	Intensidade da dor, atividade, atitude emocional, uso de opióides	O autor foi contactado em 13/05/15 para esclarecer dúvidas metodológicas (foi em ECR?) e se havia avaliado dados adicionais e outros desfechos estudados. Contudo, não respondeu

McCleane, 2001				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
ECR	80 pacientes adultos com dor lombar e associação de dor referida para as pernas	Gabapentina versus placebo	Escore de dor, mobilidade e consumo de opióides	Não foi possível obter o estudo na íntegra para avaliação adicional dos dados

Markman et al., 2013				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
ECR (do tipo crossover)	Pacientes com síndrome laminectomia (n=50)	Gralise® 600-1800 mg/dia versus placebo  <b>Duração do tratamento:</b> 6 semanas	<b>Primário:</b> ENV  <b>Secundário:</b> VAS, PGA, MPQ-2, mBPI-sf e insônia	Estudo em andamento (NCT01764464)

Mathieson et al., 2013				
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados	Notas
ECR	Pacientes com dor moderada a grave abaixo do joelho com evidência de envolvimento de raiz nervosa (n=204)	Pregabalina até 600 mg/dia (n=102) versus placebo (n=102)  <b>Duração do tratamento:</b> 8 semanas	<b>Primário:</b> ENV  <b>Secundário:</b> Dor lombar, incapacidade e qualidade de vida	O autor foi contactado em 16/12/14 e esclareceu que sua coleta de dados se daria até 2016  (ID# ACTRN 1261300053 0729)

## Apêndice 5 - Tabelas de síntese de evidência

Anticonvulsivantes versus placebo					
<p><b>População:</b> pacientes com dor lombar crônica com ou sem radiculopatia</p> <p><b>Local de estudo:</b> ambulatorial e/ou hospitalar</p> <p><b>Intervenção:</b> anticonvulsivantes</p> <p><b>Comparação:</b> placebo</p>					
Desfechos	Efeitos absolutos antecipados * (IC 95%)		Efeito Relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com anticonvulsivantes			
<p>Melhora média da dor em escala contínua de 0-100</p> <p>Estudos: Atkinson et al., 2016; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006; Yildirim et al., 2003</p>	<p>O escore de dor nos grupos de anticonvulsivantes foi em média 8,08 (16,77 menor a 0,62 maior) menor que nos grupos placebo</p>		-	473 (7 ECR)	<p>□□○○</p> <p>BAIXO <sup>1,2</sup></p>
<p>Incapacidade lombar (Índice de Incapacidade de Oswestry)</p> <p>Escala: 0-100</p> <p>Estudos: Khoromi et al., 2005; Malik et al., 2015; Markman et al., 2015; Muehlbacher et al., 2006</p>	<p>O índice de Incapacidade de Oswestry nos grupos de anticonvulsivantes foi em média 0,10 (5,99 menor a 6,2 maior) maior que nos grupos placebo</p>		-	275 (4 ECR)	<p>□□○○</p> <p>BAIXO <sup>3,4,5,6</sup></p>
<p>Qualidade de vida (Estado Geral de Saúde) avaliada com: SF-36</p> <p>Khoromi et al., 2005; Muehlbacher et al., 2006</p>	<p>Em Muehlbacher et al., 2006 houve melhora variando de 2,1 a 8/100 pontos envolvendo todos os domínios da SF-36, exceto para "dor corporal" e "vitalidade". No estudo de Khoromi et al., 2005 não houve diferença entre os grupos em nenhum domínio exceto para "saúde mental" onde placebo foi superior ao topiramato em 6 pontos (p = 0,019)</p>		-	(2 ECR)	<p>□□○○</p> <p>BAIXO <sup>7,8</sup></p>

Impressão Global de Mudança Estudo: Malik et al., 2015	A Impressão Global de Mudança no grupo pregabalina foi em média 0,7 (.,02 menor a 1,42 maior) maior que no grupo placebo em escala de 7 pontos onde valores maiores significam piora		-	(1 ECR)	□□□□ BAIXO <sup>9,10</sup>
Déficits neurológicos – melhora muscular Escala: 0-5 muscular Estudo: Yildirim et al., 2003	A melhora da força muscular no grupo anticonvulsivante (gabapentina) foi 0,13 (0,18 menor a 0,44 maior) maior que no grupo placebo		-	50 (1 ECR)	□□□□ MODERADO <sup>11</sup>
Déficits neurológicos – melhora sensitiva Escala: 0-3 sensorial Estudo: Yildirim et al., 2003	A melhora do déficit sensitivo no grupo anticonvulsivante (gabapentina) foi 1,18 (1,49 menor 0,87 menor) menor a 0,44 maior) menor que no grupo placebo		-	50 (1 ECR)	□□□□ MODERADO <sup>11</sup>
Efeitos colaterais (não graves) Estudos: Atkinson et al., 2016; Khoromi et al., 2005; Levendoglu et al., 2004; Markman et al., 2015; Yildirim et al., 2003	417 em 1000	625 em 1000 (475 a 825)	RR 1,50 (1,14 a 1,98)	338 (5 ECR)	□□□□ ALTO <sup>12</sup>
<b>O risco do grupo de intervenção</b> (e de seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no <b>efeito relativo</b> da intervenção (e seu IC 95%)					
<b>Classificação da evidência (GRADE)</b>					
<b>Qualidade alta:</b> alta confiança de que o efeito verdadeiro está próximo da estimativa de efeito					
<b>Qualidade moderada:</b> moderada confiança na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro deve estar próximo, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente					
<b>Qualidade baixa:</b> limitada confiança na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito					
<b>Qualidade muito baixa:</b> confiança muito pequena na estimativa de efeito: o efeito verdadeiro é provavelmente substancialmente diferente da estimativa de efeito					

**Notas:**

<sup>1</sup> Evidência rebaixada em dois níveis por inconsistência relacionada a alta heterogeneidade da análise ( $I^2 = 98\%$ ), intervalos de confiança que não se sobrepõem e ampla variação nos efeitos que não pode ser explicada em análises de subgrupos

<sup>2</sup> Consideramos uma diferença média de 20 pontos para dor como clinicamente significativa. O Tamanho Ótimo da Informação (TOI) calculado foi de 90 pacientes em cada grupo (DP: 48,2, diferença mínima de 20, alfa de 0,05 e beta de 0,20). Uma vez que o TOI foi encontrado e o intervalo de confiança atravessou o efeito nulo e não incluiu um benefício clinicamente significativo, nós não rebaixamos a qualidade da evidência

<sup>3</sup> Apesar do fato que o estudo de Khoromi et al., 2005 teve importante risco de viés relacionado a relato incompleto, decidimos por não rebaixar a qualidade da evidência pois sua exclusão da metaanálise não alterou significativamente os resultados e os demais ensaios não foram afetados pelo mesmo risco de viés

- <sup>4</sup> Evidência rebaixada em um nível por inconsistência devido moderada heterogeneidade ( $I^2 = 73\%$ ) que não foi totalmente explicada por análises de subgrupos
- <sup>5</sup> Evidência rebaixada em um nível por evidência indireta uma vez que no estudo de Malik et al., 2015 cerca de 25,6% dos participantes sofriam de dor cervical ao invés de dor lombar e no estudo de Markman et al., 2015 apenas pacientes acima de 55 anos foram incluídos
- <sup>6</sup> Consideramos uma diferença média de 13 pontos no Índice de Incapacidade de Oswestry como clinicamente importante. O TOI calculado foi de 50 pacientes em cada grupo (DP: 25,7, diferença mínima de 13, alfa de 0,05 e beta de 0,20). Uma vez que o TOI foi alcançado e o intervalo de confiança atravessou o valor nulo e não incluiu um benefício clinicamente significativo, nós não rebaixamos a qualidade da evidência
- <sup>7</sup> Evidência rebaixada em um nível por risco de viés uma vez que apenas dois ensaios relataram este desfecho e um deles (Khoromi et al. 2005) apresentou viés por relato incompleto de desfecho
- <sup>8</sup> Evidência rebaixada em um nível por inconsistência uma vez que no estudo de Khoromi et al., 2005 houve piora estatisticamente significativa no domínio "estado mental" no grupo topiramato, enquanto no estudo de Muehlbacher et al., 2006 existiu melhora estatisticamente significativa neste mesmo domínio no grupo recebendo este mesmo anticonvulsivante
- <sup>9</sup> Evidência rebaixada em um nível por imprecisão uma vez que o intervalo de confiança atravessou tanto o efeito nulo quanto o limiar clínico para ocorrência de dano
- <sup>10</sup> Evidência rebaixada em um nível por evidência indireta uma vez que no estudo de Malik et al., 2005 cerca de 25,6% dos participantes sofriam de dor de origem cervical ao invés de dor lombar
- <sup>11</sup> Evidência rebaixada em um nível por risco de viés uma vez que o estudo de Yildirim et al., 2003 apresentou viés com relação a relato incompleto de desfecho e também porque a maioria dos domínios na avaliação dos risco de viés foram considerados como "incertos"
- <sup>12</sup> Apesar do fato que 2 (Yildirim et al., 2003 e Khoromi et al., 2005) de 5 estudos apresentaram viés por dados de desfecho incompletos, nós não rebaixamos a qualidade da evidência por risco de viés uma vez que a exclusão destes ensaios da metaanálise não alterou significativamente os resultados



*Anexos*

## Anexo 1 - Protocolo de pesquisa

### Anticonvulsants for chronic low-back pain (Protocol)

Bezerra DM, El Dib R, Vidal EIO, De Barros GAM, Chou R, Fukushima F



This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 6





<http://www.thecochranelibrary.com>

**WILEY**

---

Anticonvulsants for chronic low-back pain (Protocol)  
Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**Anexo 2 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – UNESP**

 Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P. CEP: 18.618-970 Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br kleber@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br	<b>Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu</b> 	 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
<hr/>		
Botucatu, 22 de agosto de 2014		Of. 111/2014-CEP
  Ilustríssima Senhora Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Fernanda Bono Fukushima Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.		
  Informo que a Pesquisa <b>"Uso de anticonvulsivantes para o tratamento de dor lombar crônica: revisão sistemática da literatura"</b> , conduzido por Dailson Mamede Bezerra, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração de Dênia Reis de Paula, trata-se de <b>Revisão Sistemática da Literatura</b> , portanto não necessita de parecer ético.		
  Atenciosamente,  Prof <sup>a</sup> . Dr <sup>a</sup> . Silvana Andrea Molina Lima Coordenadora do CEP		



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



## MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

### Objetivo Acadêmico:

- ( ) Pós Doutorado  
 ( X ) Tese Doutorado  
 ( ) Dissertação de Mestrado  
 ( ) Trabalho científico  
 ( ) Outros: Especificar

### Título Inicial:

USO DE ANTICONVULSIVANTES PARA O TRATAMENTO DE DOR LOMBAR CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### Título Final:

USO DE ANTICONVULSIVANTES PARA O TRATAMENTO DE DOR LOMBAR CRÔNICA COM OU SEM RADICULOPATIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM META-ANÁLISE

**Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 11/08/2014**

Declaro que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Fernanda Bono Fukushima**  
 Orientadora

\_\_\_\_\_  
**Dailson Mamede Bezerra**  
 Orientado

- **Projetos submetidos via Plataforma Brasil:** Preencher o formulário, digitalizar, protocolar no CEP e postar no sistema Plataforma Brasil.
- **Projetos submetidos anteriormente à Plataforma Brasil:** Preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o parecer inicial de aprovação.