

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 20/02/2018.



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^a Dr^a Fernanda Bono Fukushima

Coorientadores:

Prof^a Dr^a 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^a Dr^a Fernanda Bono Fukushima

Coorientadores:

Prof^a Dr^a 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^a Ass. Dr^a 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^a 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.

Agradecimientos

*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

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

Anticonvulsivantes versus placebo

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

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Frequência de efeitos adversos (anticonvulsivantes versus placebo).....	74
Tabela 2 - 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

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

3.11 SÍNTESE DOS DADOS	41
3.11.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS (TABELAS SOF)	41
3.12 ANÁLISE DE SUBGRUPOS E INVESTIGAÇÃO DE HETEROGENEIDADE	42
3.13 SENSIBILIDADE DA ANÁLISE	43
RESULTADOS	44
4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	45
4.1.1 RESULTADOS DA PESQUISA	45
4.1.2 ESTUDOS INCLUÍDOS	47
4.2 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS	54
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
4.3 EFEITO DAS INTERVENÇÕES	60
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
DISCUSSÃO	86
5.1 ANÁLISE DOS DESFECHOS DOS GRUPOS DE COMPARAÇÃO	87
5.2 APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA	98
5.3 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	101
5.4 POTENCIAIS VIESES DO PROCESSO DE REVISÃO	103
5.5 ACORDOS E DESACORDOS COM OUTROS ESTUDOS E REVISÕES	104
5.6 IMPLICAÇÕES PARA FUTUROS ESTUDOS	107
CONCLUSÃO	108
REFERÊNCIAS	110
7.1 ESTUDOS INCLUÍDOS	111

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

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.

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, Moseikin 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: Pharmacoeconomics and Drug Safety Conference: 30th International Conference on Pharmacoeconomics 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.
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.
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.