

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Gustavo Rodrigues Costa Lages

**PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PARTICIPANTES QUE VIVEM COM HIV:
estudo transversal em participantes ambulatoriais de centro universitário de
referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte**

Belo Horizonte

2025

Gustavo Rodrigues Costa Lages

**PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PARTICIPANTES QUE VIVEM COM HIV:
estudo transversal em participantes ambulatoriais de um centro universitário
de referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Fernando Antônio Botoni.

Coorientador: Prof. Unaí Tupinambás.

Belo Horizonte

2025

L174p Lages, Gustavo Rodrigues Costa.
Prevalência de Dor Crônica em participantes que vivem com HIV [recurso eletrônico]: estudo transversal em participantes ambulatoriais de centro universitário de referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte. / Gustavo Rodrigues Costa Lages. -- Belo Horizonte: 2025.
???f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Fernando Antônio Botoni.
Coorientador (a): Unai Tupinambás.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. HIV. 2. Neuropatias Diabéticas. 3. Dor Crônica. 4. Qualidade de Vida. 5. Depressão. 6. Dissertação Acadêmica. I. Botoni, Fernando Antônio. II. Tupinambás, Unai. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLN: WL 704.6

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS
A SAÚDE DO ADULTO**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Às catorze horas do dia vinte de agosto de dois mil e vinte e cinco, na sala 012 da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, no formato presencial, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **GUSTAVO RODRIGUES COSTA LAGES**, inscrição 2019655068, graduado no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de **MESTRE** em **CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube ao **PROF. FERNANDO ANTÔNIO BOTONI (ORIENTADOR) UFMG**. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. UNÁI TUPINAMBÁS (UFMG)**, **PROFA. MIRNA BASTOS MARQUES (UFMG)** e **PROF. ÊNIO ROBERTO PIETRA PEDROSO (UFMG)**, membros titulares. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV: ESTUDO TRANSVERSAL EM PACIENTES AMBULATORIAIS DE UM CENTRO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA NO TRATAMENTO DO HIV EM BELO HORIZONTE**[®]. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 20 de agosto de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Unai Tupinambas, Professor do Magistério Superior**, em 26/08/2025, às 15:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enio Roberto Pietra Pedrosa, Professor do Magistério Superior**, em 26/08/2025, às 17:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Antonio Botoni, Chefe de departamento**, em 26/08/2025, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mirna Bastos Marques, Professora do Magistério Superior**, em 11/09/2025, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4481349** e o código CRC **A746ADD5**.

Ao meu filho, Bento,
que cresça com coragem,
hombridade e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Fernando Antônio Botoni, pelo constante incentivo, confiança, apoio e todo o aprendizado proporcionado.

Ao meu coorientador, Prof. Unai Tupinambás, pelo precioso apoio, disponibilidade e todo o aprendizado nesses anos de convivência no Ambulatório Orestes Diniz.

Ao Professor Renato Santiago Gomez, por todo o apoio e incentivo ao ingresso na área acadêmica desde os tempos da residência médica.

Aos professores do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), em especial a: Emerson Seiberlich Rezende, Mirna Bastos Marques, Bernardo Almeida Campos, Marco Antônio Rodrigues, Cristiano Xavier Lima e Michelle dos Santos Severino Costa, pela confiança e contínuo apoio.

A cada um dos professores do Departamento de Clínica Médica da FM-UFMG, com os quais muito aprendi ao longo dessa jornada. Em especial às Professoras Teresa Cristina de Abreu Ferrari e Luciana Faria Costa, pelo apoio, solidariedade e compreensão.

Aos Professores Ênio Roberto Pietra Pedroso, Mateus Rodrigues Westin, Helena Duani e ao Doutor Frederico Figueiredo Amâncio, pela recepção, paciência e valiosos ensinamentos.

À equipe administrativa e de enfermagem do Ambulatório Orestes Diniz, pelo suporte e companheirismo nesses anos de convivência.

À Ana Claudia Couto de Abreu, pelo valioso trabalho estatístico realizado com dedicação e primor.

Aos colegas, amigos e companheiros da Clínica da Dor, pelo constante desenvolvimento traçado em equipe. Em especial aos Drs. Paulo Camilo de Oliveira Eisenberg e Cybele de Andrade Paes, grandes entusiastas deste trabalho.

Aos participantes do Ambulatório Orestes Diniz, que com carinho, entusiasmo e paciência permitiram a condução deste trabalho.

Ao meu grande mestre, Prof. Josefino Fagundes, exemplo de médico e professor, que com sua energia e entusiasmo me encaminhou para o *métier* da medicina da dor, área a que se dedicava com ética, humanismo e muito estudo.

Ao meu saudoso pai, Raul Antônio Costa Lages, que me encantou com o brilhantismo com que exercia a Medicina. Exemplo de médico, professor e pai que comemorava com alegria todas as minhas conquistas e muito torcia por elas com seu apoio incondicional.

À minha companheira, Maria Clara, pelo fundamental amparo e compreensão pelos momentos ausentes. Ao meu filho, Bento, fonte de contínua inspiração. A minha mãe e irmãos pelo apoio contínuo. E, em especial, à minha saudosa avó, Eva, exemplo de perseverança, por todo o carinho e apoio na minha educação e formação como ser humano.

“Se as coisas são inatingíveis... ora! Não é motivo para não querê-las...
Que triste os caminhos, se não fora. A mágica presença das estrelas!”

Espelho Mágico - Mário Quintana.

RESUMO

Objetivo: avaliar a prevalência de dor, depressão e qualidade de vida em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana/ síndrome da imunodeficiência humana (PVHIV/AIDS), suas interligações e o nível de abordagem de dor crônica em PVHIV pela equipe médica de serviço especializado no tratamento de HIV. **Métodos:** foram entrevistados 209 participantes do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) da Prefeitura de Belo Horizonte - Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Minas Gerais, CTR-DIP Orestes Diniz. Foi aplicado questionário semiestruturado com instrumentos de avaliação de dor, depressão e qualidade de vida. Foi também avaliado o percentual de participantes com dor crônica que discutiram suas dores com o infectologista e as intervenções feitas. Dados demográficos, comportamentos como tabagismo e etilismo, comorbidades, antirretrovirais utilizados, contagem de LTCD4+ e carga viral foram levantados e realizadas análises descritiva e comparativa, a fim de avaliar associações entre essas variáveis com o desfecho de interesse, dor. **Resultados:** dos 209 participantes avaliados neste estudo, 80 (38,3%) apresentavam dor crônica, sendo moderada a intensa em 66,2%. Dor neuropática relacionada ao HIV/terapia antirretroviral (TARV) foi diagnosticada em apenas um paciente (0,5%). Não foi encontrada associação entre dor crônica e sexo, idade, peso, escolaridade, renda familiar, comorbidades, tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, tabagismo e etilismo. Tiveram diagnóstico de depressão 56 participantes (26,8%). Entre aqueles com dor crônica notou-se comorbidade expressivamente maior de depressão, 41,3% ($p < 0,001$). A associação de dor e depressão em PVHIV piora significativamente a qualidade de vida desses participantes ($p = 0,05$). Dos 78 participantes com dor crônica que responderam e/ou havia registros no prontuário, 47 (60%) não haviam espontaneamente relatado ou sido questionado quanto à dor ao infectologista. Avaliando o percentual de melhoras pelo inventário breve da dor (IBD) nas últimas 24 horas com intervenção medicamentosa feita nesse estreito período, 58% dos participantes obtiveram melhora importante (50 a 100%) e os outros 42% referiram alívio de 0 a 40%. Dos 11 participantes com diagnóstico de dor neuropática de diferentes etiologias, apenas um estava sendo medicado para tal com amitriptilina e outro estava se automedicando com oxcarbazepina. **Conclusão:** dor e depressão tiveram maior prevalência nesse grupo de PVHIV em relação às estatísticas de estudos brasileiros na população geral e a associação de depressão e dor crônica nesses participantes piorou significativamente sua qualidade de vida. A prevalência de dor neuropática encontrada, entretanto, foi menor que a referenciada na literatura, marcada por estudos recentes escassos quanto a esse dado epidemiológico, podendo refletir o resultado de TARV menos neurotóxica e de uso precoce. A dor crônica continua subdiagnosticada e subtratada em serviço de atenção a HIV/AIDS.

Palavras-chave: HIV. Neuropatia periférica; Dor crônica; Qualidade de vida; Depressão.

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence of pain, depression and quality of life in persons living with human immunodeficiency virus/ acquired immunodeficiency syndrome (PHIV/AIDS), their interconnections and the level of approach to chronic pain in PLHIV by the medical team specialized in HIV treatment. **Methods:** 209 patients from the Training and Reference Center for Infectious and Parasitic Diseases (CTR-DIP) of the Belo Horizonte City Hall - Hospital das Clínicas- Universidade Federal de Minas Gerais, CTR-DIP Orestes Diniz, were interviewed. A semi-structured questionnaire with instruments to assess pain, depression, and quality of life was administered. It was also assessed the percentage of patients with chronic pain who discussed their pain with an infectious disease specialist and the interventions performed by the specialist. Demographic data, behaviors such as smoking and alcohol consumption, comorbidities, antiretroviral therapy use, LTCD4+ count, and viral load were collected, and descriptive and comparative analyses were performed to assess associations between these variables and the outcome of interest: pain. **Results:** Of the 209 patients evaluated in this study, 80 (38.3%) had chronic pain, moderate to severe in 66.2%. HIV/ antiretroviral therapy - ART - related neuropathic pain was diagnosed in only 1 patient (0.5%). No association was found between chronic pain and sex, age, weight, education, family income, comorbidities, time since HIV diagnosis, smoking, or alcohol consumption. Fifty-six patients (26.8%) were diagnosed with depression. Among patients with chronic pain, there was a significantly higher comorbidity of depression, 41.3% ($p < 0.001$). The association of pain and depression in PLHIV significantly worsens the quality of life of these patients ($p < 0.05$). Of the 78 participants with chronic pain who responded and/or had records in the medical records, 47 patients (60%) had not spontaneously reported or been questioned about pain to the infectious disease specialist. When evaluating the percentage of improvements according to the Brief Pain Inventory (BPI) (last 24 hours) with the medication intervention performed in this short period, 58% of patients reported significant improvement (50 to 100%), and the remaining 42% reported relief of 0 to 40%. Of the 11 patients diagnosed with neuropathic pain of various etiologies, only one patient was being medicated with amitriptyline, and another was self-medicating with oxcarbazepine. **Conclusion:** The prevalence of chronic pain and depression was higher in PLHIV, and the combination of depression and chronic pain in these patients significantly worsened their quality of life. The prevalence of neuropathic pain, however, was lower than that reported in the literature, marked by a lack of recent studies with this epidemiological data. This may reflect the results of less neurotoxic and early-onset (ART). Chronic pain remains underdiagnosed and undertreated in HIV/AIDS care settings.

Keywords: HIV. Peripheral neuropathy; Chronic pain; Quality of life; Depression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo biopsicossocial da dor.....	26
Figura 2 - Classificação fisiopatológica da dor.....	33
Figura 3 - Classificação da dor CID-11.....	38
Figura 4 - Escada analgésica da OMS.....	78
Figura 5 - Escada da OMS modificada para o tratamento da dor crônica não oncológica.....	79
Figura 6 - Síntese do manejo da dor crônica em PVHIV.....	173
Figura 7 - Intervenções para o manejo da dor crônica.....	174
Figura 8 - Sistema de escalonamento de suspeição diagnóstica de dor neuropática.....	189

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Apresentação e doses habituais de opioides disponíveis no Brasil.....	70
Quadro 2 - Principais efeitos adversos dos opioides.....	73
Quadro 3 - Equipotência de opioides.....	75
Quadro 4 - Conversão de dose morfina-metadona.....	75
Quadro 5 - Conversão de dose de morfina para fentanil transdérmico.....	76
Quadro 6 - Resumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática.....	132
Quadro 7 - Prognóstico da DRC pelo RFG e albuminúria.....	137
Quadro 8 - Dose de gabapentina e pregabalina na DRC.....	143
Quadro 9 - Vias metabólicas comuns aos principais ARVs, analgésicos e adjuvantes para o tratamento da dor.....	149
Quadro 10 - Interações medicamentosas entre ARVs, analgésicos e adjuvantes.....	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos participantes em relação aos dados sociodemográficos.....	192
Tabela 2 - Caracterização dos participantes em relação aos dados da infecção pelo HIV.....	193
Tabela 3 - Caracterização dos participantes em relação à carga viral atual e inicial.....	193
Tabela 4 - Caracterização dos participantes em relação ao LTCD4+ atual e o mais baixo apresentado (NADIR).....	194
Tabela 5 - Caracterização dos participantes em relação aos dados da história clínica atual.....	196
Tabela 6 - Caracterização dos participantes quanto a história prévia e fatores de risco.....	199
Tabela 7 - Caracterização dos participantes em relação aos dados do inventário breve da dor.....	204
Tabela 8 - Caracterização dos participantes em relação à localização da dor no corpo (forma condensada) e a apresentação de componente neuropático por segmento corporal.....	207
Tabela 9 - Caracterização dos participantes em relação à depressão e qualidade de vida, conforme Questionário de Qualidade de Vida EUROQOL (EQ-5D-3L) e Escala de Depressão Goldberg.....	208
Tabela 10 - Avaliação da associação entre dor crônica, depressão e qualidade de vida.....	209
Tabela 11 - Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor crônica.....	211
Tabela 12 - Avaliação da associação entre dor neuropática, depressão e qualidade de vida considerando-se os pacientes com dor crônica.....	213
Tabela 13 - Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor neuropática considerando-se os participantes com dor crônica.....	214

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	Antidepressivos tricíclicos
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALC	Acetil-L-carnitina
AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido-isoxazolepropiónico
AMT	Amitriptilina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ATP	Adenosina trifosfato
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BPS	<i>Behavioral Pain Scale</i>
BZD	Benzodiazepínicos
CAGE	<i>Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i>
CBD	Canabidiol
CBZ	Carbamazepina
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFM	Conselho Federal de Medicina
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
CID 11	Classificação Internacional de Doenças, 11ª revisão.
COVID	<i>Disease of coronavirus</i>
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
DCNT	Doença crônica não transmissível
DN4	<i>Douleur Neuropathique em 4 questions</i>
DRC	Doença renal crônica
DRV	Darunavir
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
DTG	Dolutegravir
DTM	Disfunção temporomandibular

EFIC	<i>European Pain Federation</i>
EFZ	Efavirenz
ENMG	Eletroneuromiografia
EQ-5D	<i>Euro Quality of Life Instrument 5 dimensions</i>
EQ-5D-3L	<i>Euro Quality of Life Instrument 5 dimensions, 3 level</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
gpP	Glicoproteína P
GRD	Gânglio da raiz dorsal
HAART	Terapia Antirretroviral Altamente Efetiva
HBV	Vírus da hepatite B
HCSUS	<i>HIV Cost and Services Utilization Study</i>
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IASP	<i>International Association for Study of Pain</i>
IBD	Inventário Breve de Dor
ICHD	Sociedade Internacional de Dor de Cabeça
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INF- γ	Interferon gama
ISRS	Inibidores seletivos da receptação da serotonina
ISRSN	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina
ITRN	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo
ITRNN	Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo
LSN	Limite superior de normalidade
LPV	Lopinavir
M1	O-desmetil-tramadol
M3G	Morfina-3-glicuronídeo
M6G	Morfina-6-glicuronídeo
MED	<i>Morphine-Equivalent Dose</i>
NAHIV	Nefropatia associada ao HIV

NeuPSIG	<i>Special Interest Group on Neuropathic Pain (IASP)</i>
NK	Células <i>natural killer</i>
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NNH	Número necessário para causar dano
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NIPS	<i>Neonatal Infant Pain Scale</i>
NO	Óxido nítrico
NP	Neuropatia periférica
NP-HIV	Neuropatia periférica associada ao HIV
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORT	<i>Opioid Risk Tool</i>
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PGs	Pontos de gatilho
PHQ-9	Questionário de saúde do paciente-9
PKC	<i>Protein Kinase C</i>
PNSD	Polineuropatia simétrica distal
PNSD-HIV	Polineuropatia simétrica distal associada ao HIV
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PVHIVAIDS	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
QST	Teste sensorial quantitativo
RANTES	Regulado na ativação, expresso por células T normais
RFG	Ritmo de filtração glomerular
RNS	Espécies reativas do nitrogênio
ROS	Espécies reativas do oxigênio
RRP	Receptores de reconhecimento de padrões
RTV	Ritonavir
SBED	Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor
SDCR	Síndrome dolorosa complexa regional tipo 1
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SIV	Vírus da imunodeficiência símia
SNC	Sistema nervoso central

$T_{1/2B}$	Meia-vida de eliminação
TARV	Terapia antirretroviral
TCC	Terapia cognitiva comportamental
TDF	Fumarato de tenofovir disoproxila
TENS	Estimulação nervosa elétrica transcutânea
Th	Células T helper
THC	$\Delta 9$ -tetra-hidrocanabinol
TLR	Receptor <i>Toll-Like</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRM	Traumatismo raquimedular
TRP	Receptor de potencial transitório
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV and AIDS</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV.....	23
2.2 Conceitos básicos em dor crônica.....	24
2.2.1 <i>Classificação da dor</i>	28
2.2.1.1 Classificação temporal da dor.....	29
2.2.1.2 Classificação fisiopatológica da dor.....	30
2.2.1.2.1 <i>Dor nociceptiva</i>	30
2.2.1.2.2 <i>Dor neuropática</i>	31
2.2.1.2.3 <i>Dor nociplástica (funcional ou sensibilização central)</i>	32
2.2.1.2.4 <i>Dor psicogênica</i>	33
2.2.1.3 Classificação da dor pela CID-11.....	36
2.2.2 <i>Fisiopatologia da dor</i>	39
2.2.3 <i>Avaliação da dor</i>	53
2.2.4 <i>O subtratamento e as barreiras para o adequado tratamento da dor</i>	60
2.2.5 <i>Bases do tratamento da dor crônica</i>	61
2.2.5.1 Tratamento farmacológico da dor.....	63
2.3 Dor neuropática.....	83
2.3.1 <i>Diagnóstico da dor neuropática</i>	84
2.4 Dor no paciente vivendo com HIV/AIDS.....	87
2.4.1 <i>Dor neuropática no paciente vivendo com HIV/AIDS</i>	90
2.4.2 <i>Tratamento da dor no paciente vivendo com HIV/AIDS</i>	99
2.4.2.1 Tratamento da dor neuropática.....	100
2.4.2.1.1 <i>Drogas de primeira linha para o tratamento da dor neuropática</i>	102
2.4.2.1.2 <i>Drogas de segunda linha para o tratamento da dor neuropática</i>	106
2.4.2.1.3 <i>Drogas de terceira linha para o tratamento da dor neuropática</i> ..	109
2.4.2.1.4 <i>Associação de drogas</i>	112

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas e formatado baseado na ABNT NBR 14724 de 2023.

2.4.2.1.5 <i>Outras drogas para o tratamento da dor neuropática (drogas de 4ª linha ou de eficácia indefinida)</i>	113
2.4.2.1.6 <i>Medicação tópica para o tratamento da dor no HIV</i>	128
2.4.2.2 Tratamento da dor em PVHIV e doença renal crônica (DRC).....	136
2.4.2.3 Tratamento da dor em PVA e doença hepática crônica.....	144
2.4.2.4 Interações medicamentosas entre drogas para o tratamento da dor e TARVS.....	146
2.4.2.5 Tratamento não farmacológico da dor.....	157
2.4.2.5.1 <i>Dieta e nutracêuticos</i>	160
2.4.2.5.2 <i>Procedimentos Intervencionistas (bloqueios anestésicos/ técnicas minimamente invasivas)</i>	165
2.5 Associação de dor crônica e depressão no paciente vivendo com HIV/AIDS.....	169
2.6 Qualidade de vida (QV) em pessoas vivendo com HIV e com dor crônica.....	171
3 JUSTIFICATIVA.....	178
4 OBJETIVOS.....	179
4.1 Objetivo geral.....	179
4.2 Objetivos específicos.....	179
5 METODOLOGIA.....	180
5.1 Local do estudo.....	180
5.2 Desenho do estudo.....	180
5.3 População e amostra.....	180
5.4 Coleta de dados e instrumentos utilizados.....	181
5.4.1 <i>Caracterização demográfica e socioeconômica</i>	182
5.4.2 <i>Dados da infecção pelo HIV</i>	182
5.4.3 <i>História médica e exame físico</i>	182
5.4.4 <i>Instrumentos</i>	183
5.4.4.1 CAGE - Questionário de avaliação de alcoolismo.....	183
5.4.4.2 Inventário Breve da Dor.....	183

5.4.4.3 DN4 - Questionário para diagnóstico de dor neuropática.....	184
5.4.4.4 Escala de Depressão de Goldberg.....	185
5.4.4.5 Questionário de Qualidade de Vida EUROQOL (EQ-5D-3L).....	186
5.5 Classificação dos participantes com dor.....	188
5.6 Critérios éticos da pesquisa.....	189
5.7 Análise estatística.....	190
5.7.1 Estatísticas descritivas.....	190
6 RESULTADOS.....	191
6.1 Caracterização dos participantes.....	191
6.2 Avaliação da dor crônica.....	208
6.2.1 Avaliação da dor neuropática.....	213
7 DISCUSSÃO.....	217
8 CONCLUSÃO.....	238
REFERÊNCIAS.....	239
APÊNDICES E ANEXOS.....	279

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, em torno de 37,9 milhões de pessoas no mundo vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Desai *et al.*, 2020). A infecção pelo HIV e a consequente síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) estão entre as doenças mais devastadoras com que a humanidade já deparou (Bhatia; Munjak, 2015).

Com o aprimoramento da terapia antirretroviral (TARV), em especial a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), em 1996, e com a melhoria do acesso dos pacientes com HIV aos serviços médicos nas duas últimas décadas, nota-se substancial mudança positiva na demografia dos pacientes infectados pelo HIV (*Joint United Nations Programme on HIV and AIDS - UNAIDS*, 2015; Verma; Estanislao; Simpson, 2005), passando a ser considerada uma doença crônica com a consequente denominação “pessoas vivendo com HIV – PVHIV”. (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Deeks; Lewin; Havlir, 2013; Huan-Jun *et al.*, 2021; Verma; Estanislao; Simpson, 2005. Conduzidos como portadores de doença crônica, devem ter o tratamento antirretroviral e sua eficácia monitorados regularmente (Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020; Wu *et al.*, 2013).

Hoje em dia, pacientes de países desenvolvidos com acesso ao tratamento adequado apresentam expectativa de vida próxima à da população geral (*The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration*, 2008; Verma; Estanislao; Simpson, 2005). Alcançado o ganho de sobrevida como objetivo terapêutico, o foco agora é em qualidade de vida (Wu *et al.*, 2013).

As complicações crônicas, entretanto, passam a ser um novo problema (Huan-Jun *et al.*, 2021). O controle e a prevenção de comorbidades assumem grande importância na atenção a esses pacientes (Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020; Wu *et al.*, 2013).

A dor crônica tem alta prevalência nessa população (25 a 90%) (Merlin *et al.* 2021; Nair *et al.*, 2009; Parker; Stein; Jelsma, 2014). O subtratamento é uma triste realidade frequentemente resultante da falta de conhecimento para o manejo da dor.

Maltratada, é uma grande ameaça à qualidade de vida desses pacientes (Merlin *et al.*, 2021; Scott *et al.*, 2020).

Conhecer melhor a prevalência da dor, suas características, fatores contribuintes e seu manejo é fundamental para os cuidados com PVHIV e para a definição de políticas de saúde pública (Merlin *et al.*, 2021; Parker; Stein; Jelsma, 2014).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV e o adoecimento por AIDS permanecem como significativos desafios para a saúde pública no Brasil. Em 2023, cerca de 39,9 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo, sendo 1,3 milhão de novas infecções (Ministério da Saúde, 2024).

No Brasil, de 1980 até junho de 2022 foram detectados 1.088.536 casos de AIDS. Felizmente, na última década, houve redução da taxa de detecção em 26,5%, passando de 22,5 casos/100.000 habitantes em 2011 para 16,5 casos/100.000 habitantes em 2021. Parte desse decréscimo, entretanto, pode estar relacionada à subnotificação de casos, especialmente em 2020, devido à pandemia de coronavírus (COVID) (Ministério da Saúde, 2022a). Em 2023 houve aumento de 4,5% de novos casos em relação a 2022 (Ministério da Saúde, 2024) atribuído ao aumento da capacidade de diagnóstico dos serviços de saúde, facilitado por programas, em especial a profilaxia pré-exposição (PrEP). Para acesso à PrEP, é necessário se testar. Houve aumento de 100% dos usuários de PrEP em 2024 (Albarado, 2024).

Entre 2007 e junho de 2024 foram notificados 541.759 casos de HIV no país, com predominância de 70,7% no sexo masculino. Nota-se alteração na razão de sexos ao longo do tempo, que passou de 14 casos em homens a cada 10 em mulheres, em 2007, para 27 casos em homens a cada 10 em mulheres em 2023, refletindo crescimento mais acentuado da epidemia entre homens (Ministério da Saúde, 2024). As faixas etárias mais afetadas incluem jovens de 15 a 24 anos, que representam 23,2% dos casos, e adultos de 25 a 34 anos, responsáveis por 34,9% dos registros.

O acesso ao tratamento com antirretrovirais (ARVs) tem contribuído para a redução da mortalidade. A taxa de mortalidade padronizada sofreu decréscimo de 26,4% entre 2014 e 2021 (Ministério da Saúde 2022a).

2.2 Conceitos básicos em dor crônica

A dor é uma experiência humana universal e o motivo mais comum de procura por serviço de saúde. Todas as pessoas, em algum momento de suas vidas, procuram o médico atrás do alívio de alguma dor (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; Cohen; Vase; Hooten, 2021). A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a define como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Por definição, do ponto de vista temporal, deve durar além de três meses (DeSantana *et al.*, 2020; Raja *et al.*, 2020).

A dor crônica é uma epidemia mundial, acometendo uma em cada três a cinco pessoas (10,1 a 55,5%, com média de 35,5%), mais do que o número total combinado de pessoas acometidas por câncer, diabetes e doença cardíaca (Brevik *et al.*, 2006; Harstall; Ospina, 2003; IASP & EFIC, 2016; *Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education*, 2011; Leadley *et al.*, 2012). A cada ano, uma em cada 10 pessoas é diagnosticada com dor crônica. É resultante de diversos fatores, como trauma (psíquico ou físico), doenças crônicas (diabetes, distúrbios osteomusculares), infecções, doenças autoimunes, com influência genética (Kela *et al.*, 2021). Está entre as causas líderes de anos de vida perdidos por incapacidade (*Global Burden of Disease Study 2013, 2015*), sendo a principal causa de utilização de serviços de saúde e de incapacidade em adultos com idade economicamente produtiva (Busse *et al.*, 2017).

Revisão sistemática compreendendo estudos ingleses reportou prevalência de dor crônica de 43,5%, com taxa de dor incapacitante de moderada a intensa de 10,4 a 14,3% (Cohen; Vase; Hooten, 2021). A prevalência de dor vem aumentando e é maior nas mulheres, em indivíduos de baixa renda e em países em desenvolvimento (Cohen; Vase; Hooten, 2021; *Gendered Pain*, 2024; IASP & EFIC, 2016). Em estatísticas europeias, a média de tempo dos pacientes sofrendo de dor crônica era de sete anos, sendo que 20% dos pacientes apresentavam dor há 20 anos.

A prevalência de dor no Brasil varia, segundo os estudos, de 23,02 a 76,17%, apresentando média nacional de 45,59%, afetando mais o sexo feminino. Está,

portanto, entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) mais prevalentes, sendo em torno de 10% de forte intensidade e 5% com limitação grave ou generalizada (Aguiar *et al.*, 2021; Vasconcelos; Araújo, 2018).

Alta prevalência também é encontrada nos Estados Unidos (Goldberg, 2011; Hardt *et al.*, 2008; Ministério da Saúde, 2022b). As variações de prevalência podem ser justificadas conforme a população estudada. Por exemplo, em pacientes idosos institucionalizados pode chegar a mais de 70% (Domenichiello; Ramsden, 2019; Vasconcelos; Araújo, 2018). Além de mais prevalente em idosos e no sexo feminino, acomete mais pessoas de baixa condição socioeconômica (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015). Ademais, como a dor é um fenômeno multivalente, dinâmico e ambíguo, é difícil de quantificar. Mesmo com essas limitações, é evidente sua alta incidência e prevalência (Goldberg, 2011).

A dor crônica é causa de grande sofrimento para o paciente e seus familiares, com graves repercussões físicas, psíquicas e sociais, limitando ou impossibilitando a realização de atividades habituais (exercícios físicos, atividades domésticas, caminhar, ter relações sexuais). Baixa autoestima, isolamento social, relações familiares disfuncionais, elevadas taxas de divórcio, suicídio, abuso de substâncias e mesmo redução da expectativa de vida são problemas relacionados à dor crônica (Cohen; Vase; Hooten, 2021; Dueñas *et al.*, 2016; IASP & EFIC, 2016; Ojeda *et al.*, 2014).

Na Espanha, em torno de 25% dos pacientes com dor crônica demandaram atestado médico no ano anterior à pesquisa. E 12% abandonaram ou perderam seus empregos por causa da dor. O presenteísmo também é importante, levando à redução de produtividade em aproximadamente 20% no paciente com dor leve e de 40% naquele com dor crônica (Dueñas *et al.*, 2016, Ojeda *et al.*, 2014).

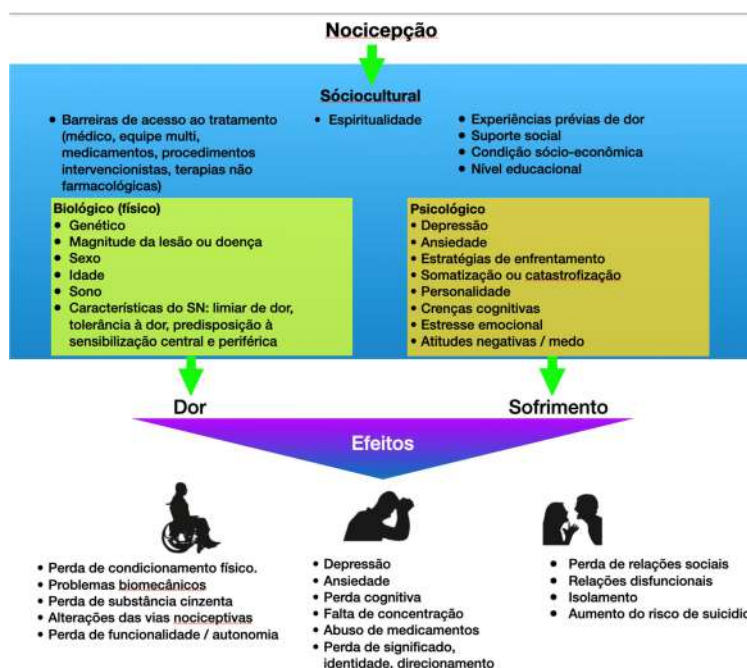
Editorial do *The Lancet* faz uma interessante síntese do quão impactante é a dor crônica:

Viver com dor crônica é viver com desafios diários em torno de tarefas simples, executadas normalmente pelas demais pessoas.

Significa, frequentemente, ser desacreditado, estigmatizado por não melhorar ou julgado como não enfrentador do problema. Pode significar, também, viver com pobre saúde mental e baixa autoestima, absentismo da escola ou do trabalho, ruptura das relações sociais e perdas socioeconômicas (Kaulitzki, 2017, p. 2023).

Fatores psicológicos como depressão, ansiedade, má qualidade de sono e condições sociais adversas são tanto resultados da dor crônica como fatores predisponentes. São também fatores de risco para o desenvolvimento e manutenção da dor crônica: síndrome de estresse pós-traumático, habilidades de enfrentamento pouco desenvolvidas, catastrofização e fatores biológicos e genéticos e o sistema opioide endógeno, além de sexo e idade. A FIG. 1 sintetiza a complexa interação de nocicepção (fator biológico) com fatores psíquicos e sociais, representando o modelo biopsicossocial. A conjuntura desses fatores modula a apresentação final da dor e sofrimento e seus consequentes impactos sobre o indivíduo (Cohen; Vase; Hooten, 2021). Essa mudança de paradigma de entender a dor mediante um modelo biopsicossocial em detrimento ao biomédico tem implicação nos cuidados ao paciente, uma vez que o modelo biomédico vê a dor crônica com um sintoma e o biopsicossocial a encara como uma doença ou condição de longo prazo (Nicholas *et al.*, 2019).

Figura 1 - Modelo biopsicossocial da dor



Fonte: adaptado de Cohen; Vase; Hooten, 2021.

Os custos com os pacientes com dor crônica são elevados e devem ser considerados os gastos diretos com o tratamento (pacientes com alta demanda do serviço de saúde) e indiretos, relacionados à perda de produtividade. Tais custos são estimados em 560 a 635 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos, se assemelhando aos com câncer ou doenças cardiovasculares e duas vezes maior que os dispêndios com depressão. Já os custos pessoais para o paciente são incalculáveis devido ao impacto significativo emocional, funcional, financeiro e social, assim como para suas famílias. Do ponto de vista financeiro, no Canadá se aproxima de \$ 1.500 por mês para cada paciente com dor crônica (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; , 2020; IASP & EFIC, 2016).

A dor crônica é considerada um problema de saúde pública mundial, de proporções epidêmicas e deve receber dos profissionais de saúde, gestores e governantes grande atenção como uma prioridade global em saúde (Aguiar *et al.*, 2021; Goldberg, 2011; IASP & EFIC, 2016; Sessle, 2011). Tal fato se justifica não só pelas altas incidência e prevalência, mas por uma questão de injustiça social, em que se nota não só a desigualdade de acesso à medicação e outros tratamentos para dor, políticas insuficientes de prevenção e tratamento de diversas doenças crônicas (a maioria de não notificação compulsória) fortemente associadas à dor, como câncer, diabetes, doenças osteomusculares, infecção pelo HIV, mas, também ao fato de populações economicamente desfavoráveis serem mais propensas ao desenvolvimento de quadros de dor crônica com relatos de mais intensidades de dor e incapacidade. A exposição crônica a condições socioeconômicas desfavoráveis ativa o sistema neuroendócrino de resposta ao estresse, e o acúmulo desses hormônios como o cortisol se relaciona a alto número de doenças e resultados desfavoráveis (Goldberg, 2011).

Hipócrates via a dor como variável clínica de grande valor diagnóstico e prognóstico. Desenvolveu diversos termos, muitos utilizados até hoje na taxonomia da dor. Fazia uso de diversas técnicas farmacológicas, como o *opium*, e não farmacológicas para o tratamento da dor, o qual tinha como uma obrigação médica (Astyrakaki; Papaioannou; Askitopoulou, 2010). Hoje também há cobrança para que o médico se atente aos cuidados ao paciente com dor, por diversas entidades médicas, como a Associação Médica Americana, a Academia Nacional de Medicina e o Departamento

de Saúde e Serviços Humanos nos Estados Unidos. Assim, o tratamento da dor tem sido descrito como um imperativo moral para a comunidade médica e científica (*Ama Pain Care Task Force*, 2020).

No Brasil, entretanto, embora a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED), representante da IASP em nosso país, e algumas sociedades de especialidades, principalmente as que têm a dor como área de atuação, venham criando comitês de dor e difundindo a discussão sobre o tema, tanto na residência médica, como em programas de educação continuada, congressos, as entidades médicas e de saúde como o Conselho Federal de Medicina pouco ou nada debatem sobre o tema, salvo a dor na terminalidade. O Ministério da Saúde, em 2012, atualizado em 2015 e revisado em 2022, faz o primeiro avanço nesse sentido, lançando, embora com algumas falhas e limitações, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica (Ministério da Saúde, 2012a), sendo ainda insuficientes as políticas de saúde em relação à dor crônica no país. Além do desenvolvimento de programas de educação para o profissional de saúde, a investigação científica clínica e básica deve ser incentivada a fornecer melhores cuidados no futuro (Kopf; Patel, 2010).

A despeito dos avanços no conhecimento na área, os pacientes frequentemente seguem sofrendo de dor descontrolada desnecessariamente (*Ama Pain Care Task Force*, 2020). O adequado tratamento da dor é um direito humano e obrigação de qualquer serviço de saúde provê-la (Goldberg, 2011). Longa espera por um tratamento adequado da dor se relaciona a risco aumentado de amplificação de fatores de risco cognitivos, psicossociais e comportamentais, resultando em aumento da sensibilidade dolorosa e redução da probabilidade de sucesso dos tratamentos padrões (IASP, 2022; Merskey, 2012).

2.2.1 Classificação da dor

A dor é frequentemente classificada em relação à intensidade, à temporalidade e à fisiopatologia ou em grupos que compartilham características clínicas e/ou fisiopatológicas. A *American Psychiatric Association* (APA, 2014) faz considerações sobre a dor em seu manual de desordens psiquiátricas, *Diagnostic and statistical manual of mental disorder* (DSM-5), apresentadas a seguir no item 2.2.1.2.4. A

crítica da classificação no DSM-5 é à psicologização da dor. Ignorar as alterações neuroplásticas da dor em pacientes sem lesões aparentes é atribuir a essas, indevidamente, uma causa psíquica (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) também classifica a dor na edição ainda vigente da Classificação Internacional de Doenças (CID) (10ª). Nessa versão as referências à dor são exclusivamente sobre um mecanismo fisiopatológico. Na ausência de uma causa biológica clara e frente a fortes contribuições psicossociais para a dor, a única opção é “transtorno somatoforme doloroso”, inserida na seção de doenças psiquiátricas. A fim de mitigar o problema, foi feita uma adaptação alemã da CID-10 (ICD-10-GM) com a inclusão “desordem dolorosa crônica com fatores somáticos e psicológicos”, um avanço, mas que agrupa a maioria das condições clínicas dolorosas, sem reconhecer seus diversos subtipos (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

Um grande avanço na classificação da dor vem agora com a CID-11, em especial com a definição de dor crônica primária, que independe da identificação de contribuintes psicológicos ou biológicos. A proposta da nova classificação é de ser útil em ambientes de atenção primária assim como de atenção especializada. A seção de dor da CID-11 tem grande participação da IASP na OMS (vide item 2.2.1.3) (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

As dores craniofaciais são detalhadamente classificadas pela Sociedade Internacional de Dor de Cabeça (ICHD-3 beta) e pela Academia Americana de Dor Orofacial (Kumar; Elavarasi, 2016).

2.2.1.1 Classificação temporal da dor

A dor pode ser classificada temporalmente em aguda, quando presente por menos de três meses, e crônica, quando persiste por mais de três meses (IASP, OMS, 2016; Treede *et al.*, 2015; Treede *et al.*, 2019). Alguns autores ainda usam o período de seis meses como corte (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015). Uma diferença consensual entre as duas é que enquanto a dor aguda guarda um valor biológico de proteção e mesmo de sobrevivência, a dor crônica perde essa função, não tendo

qualquer proposta adaptativa, cursando com expressivo impacto funcional e biopsicossocial, o que implica bastante também a abordagem terapêutica (Cohen, Vase, Hooten, 2021; Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

De fato, a dor crônica é uma entidade com características que transcendem um intervalo pontual de tempo. Em substituição a um tempo específico, três ou seis meses, para classificar a dor crônica, algumas expressões têm sido usadas, como “dor sem valor biológico aparente”, “dor que persiste além do tempo de cicatrização tecidual... como determinado pela experiência médica” e “dor persistente que não é aliviada, via de regra, por tratamentos baseados em medicações específicas”. Algumas dores crônicas nunca curam, como a artrite reumatoide, outras, como a migrânea, são intermitentes com períodos de remissão e novas crises (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015). Ainda em relação à temporalidade, é importante avaliar se episódica, crônica-recorrente e contínua, mas com intensidade flutuante (Fillingim *et al.*, 2016).

2.2.1.2 Classificação fisiopatológica da dor

2.2.1.2.1 Dor nociceptiva

Dor que se origina pela ativação de nociceptores a partir de lesão de tecido não neuronal por um insulto mecânico, químico ou térmico, levando ao disparo da transdução e transmissão do sinal por uma fibra nervosa sensitiva somática ao sistema nervoso central (Bonezzi *et al.*, 2020; Cohen; Vase; Hooten, 2021). Perfaz a maioria dos casos de dor crônica. Pode ser subclassificada em visceral e somática e esta em superficial e profunda (Cohen; Vase; Hooten, 2021). As dores nociceptivas são descritas na forma de fisgada, facada, latejante e são, em geral, contínuas. As somáticas superficiais são mais bem localizadas. A maioria é de origem musculoesquelética e perfaz a maioria dos casos de dor crônica. As dores nociceptivas viscerais são de localização menos precisa, sentidas de forma mais difusa e descritas como cólica, aperto, pressão (Naedeau; Lawhern, 2022).

2.2.1.2.2 Dor neuropática

A dor neuropática envolve alterações profundas no processamento periférico e central da aferência da dor. É definida como dor resultante de lesão ou disfunção do sistema somatossensorial. Se tal dano se encontra em estruturas periféricas desse sistema, é classificada como dor neuropática periférica, quando o comprometimento é central (acidente vascular encefálico - AVE, traumatismo raquimedular -TRM, esclerose múltipla, siringomielia, mielites, por exemplo), dor neuropática central (Finnerup *et al.*, 2016; IASP, 2017, Jensen *et al.*, 2011; Treede *et al.*, 2008). É tipicamente associada a anormalidades sensoriais, como hipersensibilidade anormal ao estímulo doloroso (hipoestesia), resposta dolorosa a estímulos não dolorosos (alodinia) - sintomas neurológicos positivos e redução da sensibilidade (hipoestesia).

Dor em queimação e sensações anormais (parestesia) espontâneas (prurido, sensação de formigamento, de choques elétricos, picadas), contínuas ou evocadas e paroxismos de dor, como disparos de choque. É geralmente descrita como em queimação, lancinante (Balanaser *et al.*, 2022; Bonezzi *et al.*, 2020; Gierthmühlen; Baron, 2016). Os disparos da dor são feitos a partir de fontes ectópicas nas lesões nervosas provocadas por estímulos mecânicos, térmicos, inflamatórios e isquêmicos (Bonezzi *et al.*, 2020).

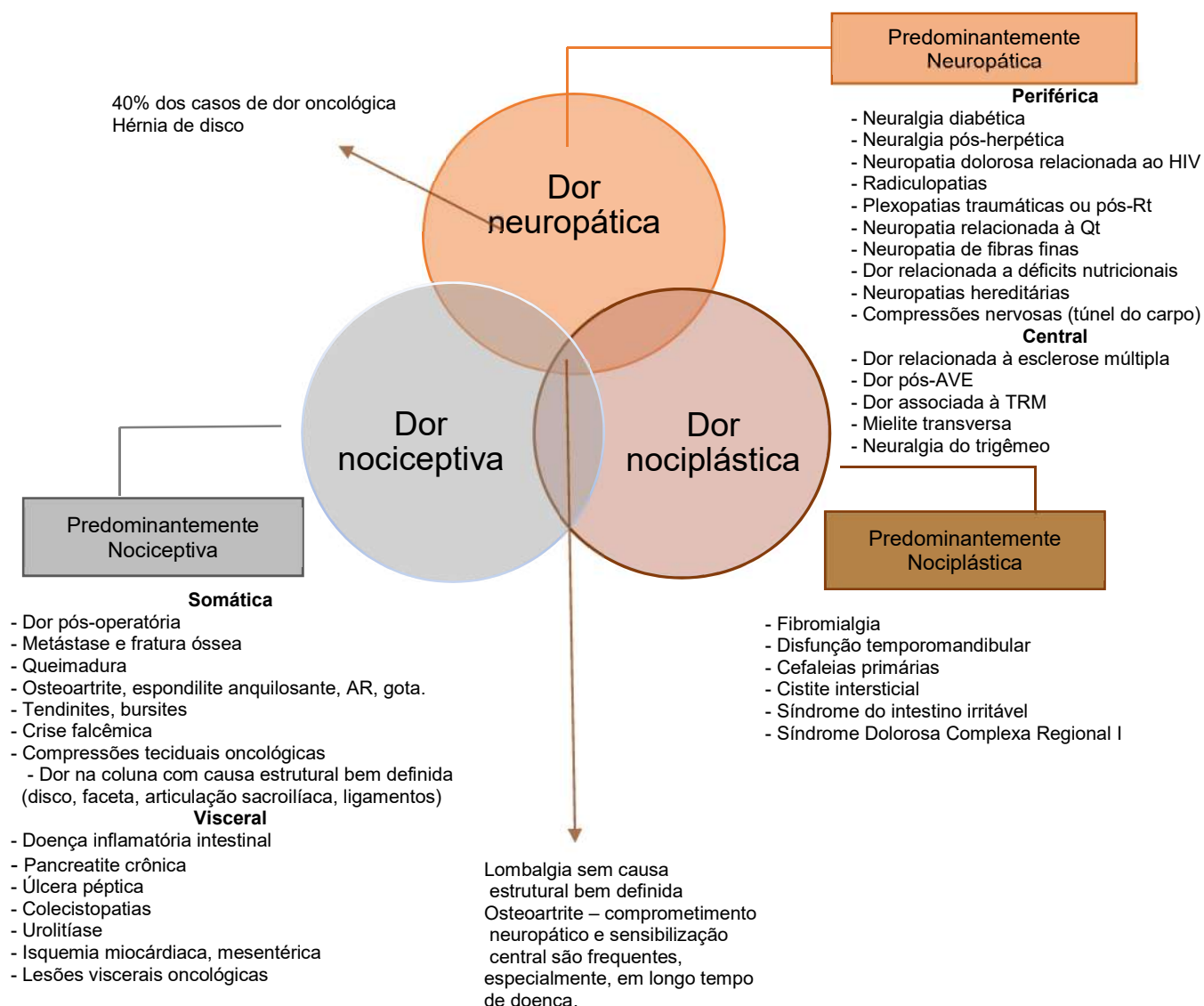
Está presente em 15 a 25% dos casos de dor crônica e tem prevalência de 7 a 10% da população geral. Algumas condições periféricas comuns são radiculopatias, neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética, além de causas infecciosas (HIV, hanseníase), autoimunes (Síndrome de Guillain-Barré), compressivas (síndrome do túnel do carpo, cicatrizes pós-trauma), oncológicas (compressivas pelo tumor/metástases, lesão nervosa por radioterapia, tóxica por quimioterapia, síndrome paraneoplásica), trauma direto sobre o nervo, tóxicas (hiperglicemia, Qt, álcool, deficiência de vitaminas – B12), hereditária (amiloidose, doença de Fabry, Charcot-Marie-Tooth, neurofibromatose) (Balanaser *et al.*, 2022; Baron; Binder; Wasner, 2010; Gierthmühlen; Baron, 2016).

2.2.1.2.3 Dor nociplástica (funcional ou sensibilização central)

Nesses casos, não há uma lesão orgânica demonstrável, mas uma alteração do processamento/ modulação da dor, geralmente relacionado à sensibilização central. São exemplos: fibromialgia, síndrome do cólon irritável, cefaleias primárias, disfunção temporomandibular (Crabtree; Gant, 2016).

Muitas vezes, diferentes tipos fisiopatológicos de dor são encontrados simultaneamente, denominando-se dor mista, como, por exemplo, componentes de dor nociceptiva e neuropática associados, comuns no câncer (40% dos pacientes oncológicos com dor) e, especialmente, nos quadros de lombalgia secundária à hérnia de disco (Edwards; Mulvey; Bennett, 2019; Sanal-Toprax *et al.*, 2021). Outras vezes, representando uma lesão parcial da fibra nervosa com disparos ectópicos, produzindo sintomas em região neuroanatomicamente plausível e ausência de déficits de sensibilidade, acompanhada de inflamação no entorno – componente nociceptivo (Bonezzi *et al.*, 2020). Em algumas situações pode-se mesmo encontrar a associação dos três componentes, como em alguns casos de lombalgia crônica e osteoartrite - FIG. 2 (Knezevic *et al.*, 2021; Miyamoto *et al.*, 2021).

Figura 2 - Classificação fisiopatológica da dor



AR = Artrite reumatoide; Rt = radioterapia; Qt = quimioterapia; AVE = acidente vascular encefálico; TRM = traumatismo raquimedular.

Fonte: adaptado de Casale, Symeonidou e Bartolo, 2017; Change Pain® (2023); e Cohen, Vase e Hooten, 2021, p. 2082–97.

2.2.1.2.4 Dor psicogênica

Embora a IASP classifique, do ponto de vista fisiopatológico, a dor apenas em nociceptiva, neuropática e nociplástica, a dor psicogênica é reconhecida como causada por um processo mental. É rara, com incidência frequentemente sobrestimada (Ombregt, 2013). A associação da dor física com processos psíquicos que se comportam como fatores agravantes e perpetuadores da dor, tal como a depressão, sim, é comum. A maioria dos pacientes com dor crônica apresenta

alguma comorbidade psiquiátrica, as quais guardam sobreposição genética e epidemiológica com dor crônica. Além da frequente correlação com distúrbios psiquiátricos, a manutenção da dor por longo tempo leva a sintomas depressivos, de estresse e de ansiedade, iniciando ou agravando os preexistentes, além de alterações cognitivas (especialmente, função executiva, memória de longo prazo, velocidade de processamento e atenção seletiva) (Johnston; Huckins, 2023; Nadar; Jasem; Maneems, 2016; Verrier, 2003).

A dor só entra no DSM a partir de 1980 em sua terceira versão, como dor psicogênica. Entretanto, tal denominação representava uma via dicotômica. Em 1987, o termo dor somatoforme passou a ser considerado mais adequado (DSM-4). Na sua versão atual, DSM-5 é classificada no grupo “Transtorno de Sintomas Somáticos e Transtornos Relacionados”, substituindo o termo “Transtornos Somatoformes” do DSM-4. Na quinta edição, também não se mantém a denominação “Transtorno Doloroso” (DSM-4). A fim de reduzir a sobreposição diagnóstica e deixá-los mais claros para o não especialista, reduziu-se nessa edição o número total de transtornos, assim como suas subcategorias nesse grupo nosológico.

Transtornos de sintomas somáticos substituem três das desordens somatoformes (transtorno de somatização, transtorno doloroso, transtorno somatoforme indiferenciado e, em alguns casos, transtorno hipocondríaco). O DSM-5, portanto, não inclui mais uma desordem mental dolorosa específica. Desordem dolorosa é substituída por transtorno de sintomas somáticos predominantemente doloroso. O diagnóstico do transtorno de sintomas somáticos é realizado com base em sinais e sintomas positivos (sintomas somáticos perturbadores associados a pensamentos, sentimentos e comportamentos anormais em resposta a esses sintomas) em vez da ausência de uma explicação médica para sintomas somáticos (Verrier, 2003).

A maior crítica aos “transtornos de sintomas somáticos” descritos no DSM-5 é a alta probabilidade de um diagnóstico equivocado de uma doença médica, incluindo condições dolorosas crônicas, com doenças mentais. Em torno de 25% dos pacientes com síndrome do intestino irritável e de pacientes com dor generalizada preencheriam os critérios diagnósticos para essa condição. A distinção entre

“transtornos de sintomas somáticos” e fatores psicológicos afetando outras condições médicas não tem limites claros, especialmente para pacientes com dor crônica (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

De forma semelhante à dor física, o limiar para deflagração da dor psíquica varia de indivíduo para indivíduo; no caso da dor física, deflagrada por um estímulo nódico físico, e na psíquica, por um estímulo nódico psíquico. Pode-se também não se identificar um evento desencadeante e se apresentar em associação a distúrbios psiquiátricos maiores como a depressão. O componente somático agrega gravidade e complexidade a transtornos depressivos e de ansiedade. Associada à depressão grave é considerada um quadro mais crítico do que qualquer dor física, aumentando de forma significativa o risco de suicídio (Mee *et al.*, 2006).

Evidências de estudos de imagem (PET-CT – tomografia por emissão de pósitrons - e ressonância magnética funcional) demonstram a sobreposição de circuitos neuronais relacionados ao processamento da dor física e psíquica (Mee *et al.*, 2006). A experiência afetiva vivida entre o bebê e os pais/cuidadores é fundamental no desenvolvimento desses circuitos cerebrais. O desenvolvimento aberrante desse sistema neuronal compartilhado durante a infância e adolescência aumenta a sensibilidade à dor física e psíquica (Landa; Peterson; Fallon, 2012). A integração de componentes afetivos, cognitivos e comportamentais aos critérios do transtorno de sintomas somáticos forma a apresentação final do quadro clínico do paciente com diagnóstico de dor psicossomática (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

Para a IASP, toda dor apresenta um componente psicológico, afetivo e comportamental. Faz-se, contudo, necessária a identificação precoce de uma psicopatologia, pois essas aumentam a intensidade da dor, agravam disfunções e dificultam seu alívio e reabilitação (Verrier, 2003). Assim, para qualquer tipo de dor crônica assume-se o modelo biopsicossocial, considerando a dor multifatorial por natureza, com fatores biológicos, psicológicos e sociais contribuindo. Contrapondo-se ao DSM-5, não se faz necessária a identificação de contribuintes psicológicos ou biológicos para o diagnóstico de dor crônica (Nicholas *et al.*, 2019).

Historicamente, a dor sem uma aparente origem anatômica ou neuropsicológica era taxada como psicopatológica. Hoje, sabe-se que muitas dores sem explicações biológicas aparentes são disfunções na inter-relação de processamento da dor entre a periferia e o sistema nervoso central (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015), incluindo interações com o sistema imune, em especial células da glia e astrócitos (Garezani, 2021), e com o microbioma interagindo sobre o eixo intestino-cérebro (Ustianowska *et al.*, 2022). Nesse contexto, se explicam condições como dor que não apresenta distribuição anatômica, dispersão da dor para território livre de lesão, dor dita desproporcional ao grau de lesão inicial e dor na ausência de lesão, as quais foram muito utilizadas para suportar distúrbios psicológicos como base do quadro de dor (Katz; Rosenbloom; Fashler, 2015).

Além dessas ponderações da IASP contra essa dicotomia “corpo *versus* mente”, tal abordagem é bastante negativa na relação médico-paciente, inserindo um contexto de desconfiança mútua, implicando mesmo culpa e sentimento de ser desacreditado e de estar sozinho, prejudicando a relação terapêutica. Pacientes que têm preocupação exacerbada com o quadro de dor podem apresentar outros diagnósticos como transtornos cognitivos, de adaptação, em especial, catastrofização (Simic; Savic; Knezevic, 2024).

2.2.1.3 Classificação da dor pela CID-11

A nova classificação da dor na CID-11 vem com a necessidade de atualização dos conhecimentos adquiridos nos últimos anos, em uma apresentação mais abrangente e que facilite documentação, visibilidade da dor crônica em estatísticas de saúde nacionais e internacionais, tomada de decisões terapêuticas, alocação de recursos e decisões em saúde pública. A classificação da dor pela CID-10 não reflete o modelo biopsicossocial, não faz distinção entre dor aguda e crônica, dispersa-se por capítulos diversos (F, F, M, R), limita-se bastante na inclusão dos diversos grupos diagnósticos (Korwisi, s.d.).

A dor crônica por todas as alterações no sistema nociceptivo e sua forte carga sobre qualidade de vida e funcionalidade (física, social e cognitiva), podendo mesmo ser atestada pelas anormalidades encontradas em neuroimagem funcional e

anormalidades sensoriais identificadas em teste sensorial quantitativo (QST), foi incluída no CID-11 com a classificação “Dor Primária Crônica”, condição bem ilustrada, por exemplo, pela dor nociplástica. Incluem-se aqui muitas condições de dor crônica que apresentam etiologia e fisiopatologia obscuras, mas que se caracterizam por uma conexão entre fatores biológicos, psicológicos e sociais, marcadas por importante sofrimento emocional e incapacidade. Evita-se nessa classificação a dicotomia física *versus* psicológica e termos imprecisos como “não específico”, “idiopática” e “funcional” (Korwisi, s.d.; Nicholas *et al.*, 2019; Sullivan; Ballantyne, 2022; Treede *et al.*, 2019).

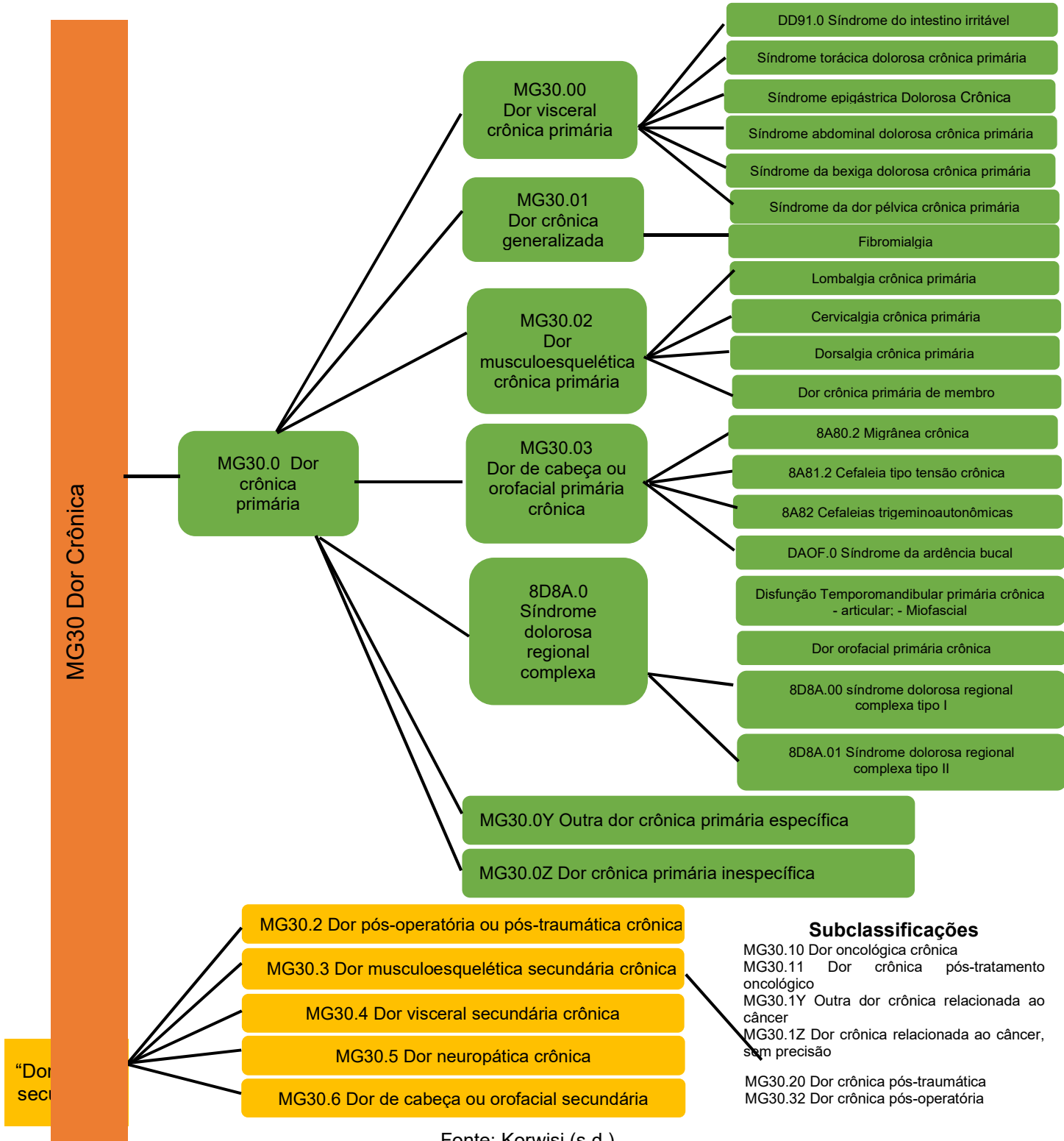
A dor crônica primária é definida por dor em uma ou mais região anatômica com as seguintes características: (1) dor persistente ou recorrente com duração maior que três meses; (2) associada a sofrimento emocional significativo (ex., ansiedade, raiva, frustração ou embotamento do humor) e/ou incapacidade funcional (interferência nas atividades de vida diária e sociais); (3) não mais bem explicada por outro diagnóstico. Pode acometer diversos sistemas (nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal) e os diversos segmentos corporais (cabeça, face, tronco, membros, abdômen e pelve, por exemplo) ou a combinação de vários desses, dor crônica generalizada (Nicholas *et al.*, 2019). É considerada doença por si só (Korwisi, s.d.).

Para os casos em que se diagnostica uma doença que justifique a dor, esta deve ser considerada, inicialmente, como um sintoma secundário a uma doença identificada, “dor crônica secundária” (por exemplo, câncer – dor crônica oncológica). Não há correlação entre a intensidade da dor e a gravidade da doença de base, o que geralmente também requer abordagem multidisciplinar (Korwisi, s.d.; Nicholas *et al.*, 2019; Sullivan; Ballantyne, 2022; Treede *et al.*, 2019). A FIG. 3 ilustra os subtipos de dor crônica primária e secundária.

Ao código da doença pode-se adicionar uma codificação para a gravidade da dor que considera a intensidade da dor, o sofrimento emocional e a interferência nas atividades diárias pela dor. São consideradas três dimensões e cada uma delas pontua de zero a 10 de forma diretamente proporcional à gravidade (0 = ausente; 1-3 = 1 ou leve; 4-6 = 2 ou moderado; e 7-10 = 3 ou intensa). Dessa forma, a codificação final fica como zero a três para cada dimensão. Uma codificação, por

exemplo, 322, identifica a dor como de forte intensidade, com moderado sofrimento e incapacidade relacionados a ela (Nicholas *et al.*, 2019). Fatores psicossociais e o curso temporal também formam códigos de extensão opcionais (Korwisi, s.d.).

Figura 3 - Classificação da dor CID-11



Fonte: Korwisi (s.d.).

2.2.2 Fisiopatologia da dor

Diversos eventos decorrentes da infecção pelo HIV deixam o paciente mais suscetível a desenvolver quadros álgicos (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

Nociceção é a codificação neural de danos teciduais iminentes ou reais. No seu processo final de percepção no córtex cerebral, a experiência subjetiva da dor é expressa associada à estimulação (e, conseqüente resposta) do sistema límbico pelas mesmas vias que se separam apenas a partir do tálamo, moldado por questões culturais, experiências prévias, fatores sociais como rede de suporte. Diferentes apresentações (comportamento doloroso) são encontradas frente às distintas respostas afetivas e cognitivas do indivíduo, marcando comportamento modulado por recursos próprios de enfrentamento ou desenvolvidos/aprendidos durante o período de dor (Baliki; Apkarian, 2016). Dessa forma, a dor se refere a experiência ou percepção consciente e subjetiva de um sentimento ou sensação que uma pessoa denomina como dor (Lee; Neumeister, 2020).

A interação dos estímulos de dor enviados ao córtex somatossensorial com o sistema límbico explica as respostas afetivas à dor e por que a dor é importante como causa ou fator de piora de sentimentos negativos. E, ao contrário, como alterações do humor ou outros transtornos psiquiátricos refletem na piora da dor e na maior dificuldade de seu tratamento (Baliki; Apkarian, 2016; Pereira; Lages, 2025).

A nociceção - mecanismo pelo qual o estímulo de dor é transmitido e processado da periferia (ativação do sistema) ao cérebro (experiência da dor) - pode ser dividida em quatro etapas (FIG. 1) (Cuthbert, 2023; Pereira; Lages, 2025):

- a) Transdução: o insulto químico, térmico ou mecânico é transformado em estímulo elétrico pelos nociceptores.
- b) Transmissão: o impulso elétrico é conduzido até o corno posterior da medula espinhal.
- c) Modulação: no corno posterior da medula espinhal, o estímulo é modulado antes de chegar a níveis superiores do sistema nervoso central (SNC).
- d) Percepção: o estímulo é integrado e percebido como dor.

Os nociceptores são formados pelas terminações nervosas livres das fibras aferentes A δ e C. Esses receptores especializados no sistema nervoso periférico detectam estímulos nocivos: mecânico com deformação das terminações nervosas; térmico, seja calor ou frio e químico. Estão presentes na pele, músculo, ossos, articulações e vísceras (Cuthbert, 2023; Pereira; Lages, 2025).

a) Transdução

A transdução é a conversão de “energia” dos estímulos nocivos em potenciais de ação (sinalização elétrica), ou seja, em um sinal neurológico transmissível. Quando um estímulo provoca a lesão tecidual, há o desencadeamento do processo inflamatório seguido de reparação. As células lesadas liberam enzimas de seu interior, que no ambiente extracelular degradam ácidos graxos de cadeia longa e atuam sobre os cininogênios, formando as cininas, entre elas, a bradicinina. Já a ação da fosfolipase A2 na membrana celular provoca a liberação de ácido aracdônico, que é metabolizado pelas enzimas cicloxigenase (COX) com formação de prostraglandinas e tromboxano e pela lipoxigenase (LOX), resultando na produção de leucotrienos e lipoxinas. As prostraglandinas reduzem o limiar de excitabilidade dos nociceptores (Pereira; Lages, 2025; Rocha *et al.*, 2007). Antileucotrienos utilizados na terapia de asma bloqueiam a LOX e, pelo mesmo mecanismo, tem-se uma das vias de ação anti-inflamatória da curcumina (Jakubczyk; Drużga; Katarzyna, 2020; Pereira; Lages, 2025). Os anti-inflamatórios (AINEs) são bloqueadores da COX, enquanto os “Coxibes” são AINEs bloqueadores seletivos da COX2. Os corticoides, por sua vez, têm sua ação analgésica e anti-inflamatória pelo bloqueio da fosfolipase A2 (Lages, 2018; Pereira; Lages, 2025).

O sistema imune tem importante participação no processo. Componentes da matriz extracelular ativam macrófagos residentes que então recrutam células T *helper* tipo 1 (Th1). Th1 liberam interferon gama (INF- γ), ativando o fenótipo de macrófagos pró-inflamatórios (M1), que liberam interleucinas 1 e 6 (IL1 e IL6), fator de necrose tumoral (TNF), óxido nítrico (NO) e fatores quimiotáticos (Cruvinel *et al.*, 2010). Dentre esses fatores, as quimiocinas (parte da família das citocinas) têm grande importância (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

A ativação das vias inflamatórias na periferia pode também alterar a sinalização aferente nociceptiva, levando à hipersensibilidade e às síndromes dolorosas (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020). As proteínas estruturais do HIV (p17, p24 e gp41) agem como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e interagem com receptores de reconhecimento de padrões (RRP) como os receptores *Toll-like* (TLRs) presentes nas células fagocitárias, dando início à ativação da imunidade inata, sendo mais um fator de estímulo de macrófagos residentes (Cruvinel *et al.*, 2010; Henrick; Yao; Rosenthal, 2015; Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Tem também importância na dor pelo HIV, seu envelope glicoproteico, gp120 (principal toxina a induzir dor neuropática), por formar um meio inflamatório e neurotoxicidade independente de lesão celular concomitante. Os receptores da quimiocina tipo 4 (CXCR4) e tipo 5 (CCR5) funcionam como correceptores ao receptor da célula LTCD4+ para a entrada do vírus, tendo, para isso, o envelope fundamental importância. O dano celular pelo gp120 é feito mesmo na ausência de infecção da célula (infecção direta do neurônio é rara) e tem importante papel na neuropatia pelo HIV e na hiperalgesia mecânica. O acoplamento gp120 - CCR5 induz suprarregulação da expressão do gene pró-inflamatório, aumentando o estado fenotípico M1 (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

O processo imune da nocicepção segue com o recrutamento de células imunes do sangue (NK, neutrófilos, mastócitos), intermediada por mediadores inflamatórios, favorecendo a infiltração tecidual (Cruvinel *et al.*, 2010; Henrick; Yao; Rosenthal, 2015; Parker; Stein; Jelsma, 2014). Os neutrófilos têm também participação precoce e importância no recrutamento de macrófagos e células T. A degranulação mastocitária traz importantes substâncias para o processo inflamatório e para excitação dos terminais nervosos, como histamina, serotonina e citocinas (Lages; Souza; Mariano, 2021).

Participam também do processo inflamatório os axônios dos aferentes primários e as células de Schwann, com liberação de neuropeptídeos (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - CGRP) por meio de condução antidrômica do impulso, promovendo o aumento da permeabilidade vascular e sensibilizando os terminais livres (Pereira; Lages, 2025). A ligação do gp120 do HIV ao CXCR4 nas

células de Schwann leva à apoptose neuronal do receptor TNF- α /TNF-1 (TNFR-1), iniciando a liberação de “regulado na ativação, expresso por células T normais” (RANTES), causando a produção de TNF- α dentro do GRD por indução de neurotoxicidade à jusante (GRD), independentemente da resposta imune ao hospedeiro, além de degeneração axonal e indução de liberação de TNF- α por células da glia. Ainda, gp120 interrompe diretamente o transporte tubular de mitocôndria dentro do neurônio, sendo mais um mecanismo de perturbação da função celular, e o déficit de energia intracelular pode resultar em degeneração axonal e consequente fenótipo neuropático (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

Diante da inflamação (mediadores químicos) e do meio, acidose e aumento de temperatura, há aumento na expressão de receptores de potencial transitório (TRP), ativados por temperatura e substâncias que geram sensação de frio ou calor, como o subtipo vaniloide 1 (TRPV1) e TRPV2 para calor; TRPA1 e TRPM8, frio. O TRPV1 tem conhecida importância no processo de sensibilização periférica e hiperalgesia/alodinia. Ativados, esses canais iônicos permitem o influxo de cargas positivas, podendo gerar despolarização (Lages; Souza; Mariano, 2021).

Na dor neuropática, após lesão nervosa, há proliferação de canais de sódio, como Nav1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 (expressos nos corpos celulares (Cuthbert, 2023) e redução dos canais de potássio, com consequente aumento da liberação de neurotransmissores, levando à diminuição do limiar para o estímulo doloroso (D’Egidio *et al.*, 2022). Diversas drogas adjuvantes, como os anestésicos locais e a carbamazepina (CBZ), atuam como bloqueadores dos canais de sódio. Entretanto, por não serem seletivas desses subtipos específicos de canais envolvidos na dor, essas drogas apresentam índice terapêutico baixo e muitos efeitos adversos. Vários trabalhos têm sido realizados em busca de substâncias mais seletivas desses subtipos de canal de sódio (Cohen; Mao, 2014) e, atualmente, ainda não disponível no Brasil, em 2025 é iniciado a comercialização da suzertrigina, potente e seletivo inibidor do sinalizador da dor, Nav 1.8, para o tratamento de dor moderada a forte (Osteen *et al.*, 2025).

A morte de axônios distais, por degeneração walleriana, após ruptura dos axônios de neurônios aferentes primários leva à perda de conexão entre o sistema nervoso

central e periférico e é apresentada clinicamente por hipoestesia ou anestesia. Essas mesmas áreas de perda de sensibilidade são muitas vezes dolorosas devido a atividades ectópicas de neurônios lesionados. Enfim, a dor neuropática pode ter origem em múltiplos pontos ao longo do axônio e no gânglio da raiz dorsal (GRD) (D'Egidio *et al.*, 2022).

A lesão tecidual leva à liberação de metaloproteinases pelos macrófagos que promovem a degradação da matriz extracelular, o que reforça o recrutamento e a infiltração de células imunes. A “sopa” inflamatória formada causa lesão neuronal e estimulação direta de nociceptores por mediadores diversos, como citocinas liberadas pelos macrófagos, IL-1b, IL-6, TNF α , levando à ampliação do sinal e consequente ativação de células da glia, provocando assim uma resposta imune inata, conduzida por macrófagos, mais proximalmente no GRD, que abriga o corpo celular do neurônio aferente, favorecendo o desenvolvimento de dor neuropática e sensibilização periférica e central (Henrick; Yao; Rosenthal, 2015).

Parece também haver associação entre replicação viral no GRD e infiltração perineural de macrófagos (Lichtenstein *et al.*, 2005). Em modelo animal foi demonstrado infiltrado linfocítico no GRD e medula. Esses linfócitos liberam espécies reativas de oxigênio (ROS), com consequente hipersensibilidade mecânica. A depleção de macrófagos por técnicas lipossomais ou a limitação do recrutamento de macrófagos em modelos animais demonstraram redução da hiperalgesia e degeneração neuronal (Henrick; Yao; Rosenthal, 2015).

A migração de monócitos e macrófagos para o GRD leva à disfunção mitocondrial dessas células e causa neuropatia periférica. O tratamento com antioxidantes em trabalhos *in vitro* recupera os corpos celulares, mas não os axônios dos efeitos tóxicos mitocondriais. Estudos em macacos infectados com vírus imune símio (SIV) mostram significativa redução da velocidade de condução de nervo sural cuja magnitude se correlaciona com a extensão da infiltração de macrófagos no GRD. O número de macrófagos M1 tem relação com a gravidade da lesão no GRD e perda de fibras nervosas intradérmicas. Foi demonstrado também que a perda de densidade de fibras nervosas em neuropatia por SIV é mediado pela ativação de monócitos e elevação de proteínas quimiotáticas (Henrick; Yao; Rosenthal, 2015).

Os ARVs também induzem disfunção mitocondrial como etapa crucial, levando à ruptura da homeostase do cálcio e a um estado de apoptose (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Herzmans; Johnson; Youle, 2005; Osio *et al.*, 2006; Scarpini *et al.*, 1997). A cadeia respiratória mitocondrial, assim como as enzimas NADPH oxidases (Nox), são importantes fontes de ROS. Independentemente da causa de lesão mitocondrial (ARVs, quimioterápicos, diabetes ou outras), a lesão mitocondrial resulta em falência bioenergética pela redução de produção de adenosina trifosfato (ATP). Em consequência, há acúmulo de lactato e acidificação do meio, contribuindo para ativação de receptores TRPV1, ASIC e P2x. O déficit energético afeta a função da bomba sódio-potássio, provocando disparos espontâneos das fibras nociceptivas (Viana *et al.*, 2022; McEntire *et al.*, 2016). Inibidores da cadeia de transporte de elétrons, do estresse oxidativo e da sinalização caspases (grupo de proteases) são capazes de antagonizar a alodinia mecânica após exposição à TARV (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

O estresse oxidativo é reconhecido como importante componente na fisiopatologia da dor neuropática como fator desencadeante, resultado ou ambos. O sistema endógeno de defesa do organismo contra danos oxidativos incluindo antioxidantes enzimáticos, como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, assim como pequenas moléculas como ácido ascórbico, glutathione, flavonoides, tocoferol, carotenoides e ubiquinol, tem importante papel na fisiopatologia e terapêutica, especialmente com nutrientes e suplementos (ex. ácido alfa-lipoico e acetil-L-carnitina), a fim de preservar a homeostase de oxirredução (redox). Quando a homeostasia redox (desequilíbrio entre a formação de espécies reativas e a capacidade dos mecanismos de defesa antioxidante) é quebrada, espécies reativas do oxigênio levam ao estresse oxidativo. A lesão de nervo periférico se associa a aumento de ROS e de espécies reativas do nitrogênio (RNS) (Viana *et al.*, 2022).

O aumento da síntese de NO favorece o estresse nitro-oxidativo (nitrosativo), que tem grande importância no desenvolvimento de diversos modelos de neuropatias dolorosas, como neuropatia diabética e neuropatia induzida por quimioterapia. São radicais que contribuem para o estresse nitrosativo: superóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxil (HO^{\cdot}), peróxil ($RO_2^{\cdot-}$), NO, dióxido de nitrogênio (NO_2^{\cdot}). Não radicais que também

promovem esse estresse: peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hidrocloreto (HOCL), óxido nítrico (HNO_2) e peroxinitrito ($R-ONOO^-$) (Viana *et al.*, 2022).

As ROS modulam o processamento da dor de diferentes formas, podendo agir como segundo mensageiro, aumentando a transmissão nociceptiva e/ou promovendo dano tecidual. Peroxinitrito, por exemplo, participa da sinalização nociceptiva via TRPV1, assim como contribui para a toxicidade mitocondrial em axônios aferentes primários.

A micróglia tem papel primordial na inflamação neurogênica com a liberação de substâncias pró-inflamatórias ($TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$), não apenas sensibilizando neurônios, mas fazendo a comunicação e recrutamento de astrócitos e oligodendrócitos, etapas fundamentais no processo de sensibilização central (Huan-Jun *et al.*, 2021).

De forma a equilibrar o processo (reparação tecidual), as vias anti-inflamatórias são ativadas. Células T *helper* tipo 2 (Th2) liberam interleucinas anti-inflamatórias, $IL4$ e $IL13$, que ativam os macrófagos, M2 com ação reparadora que por sua vez também secreta outras interleucinas anti-inflamatórias, $IL\ 10$. A relação de macrófagos anti-inflamatórios para macrófagos pró-inflamatórios parece ser impactante na dor neuropática. Pesquisas com modulação farmacológica para otimizar essa relação estão sendo desenvolvidas. Em PVHIV, as taxas de interleucinas pró/anti-inflamatórias ($TNF\alpha/IL-4$, $IL6/IL4$ e $INF-\gamma/IL-10$) são maiores em pacientes com dor neuropática (Henrick; Yao; Rosenthal, 2015). Na doença avançada, linfócitos T produtores de citocinas anti-inflamatórias ($IL-4$ e $IL-10$), que têm ação inibitória sobre os macrófagos, são destruídos, reduzindo bastante o contingente dessas células, deixando o balanço de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias ainda mais desfavorável (Lichtenstein *et al.*, 2005).

Na neuropatia relacionada ao HIV (NP-HIV) destaca-se, portanto, a lesão direta do nervo periférico pelo vírus (o envelope glicoproteico Gp120 é considerado a principal toxina a induzir dor neuropática) (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020), ativação viral de macrófagos perineuronal, levando à liberação local de citotoxinas pró-inflamatórias neurotóxicas, como descrito anteriormente, lesão da barreira vasculonervosa, além

da neurotoxicidade pela TARV, resultando em toxicidade mitocondrial (Herzmann; Johnson; Youle, 2005; Osio *et al.*, 2006; Scarpini *et al.*, 1997).

A dor neuropática pode ser distinguida da dor nociceptiva, sobretudo por: ausência de transdução (transformação do estímulo nociceptivo – mecânico, químico ou térmico – em impulso elétrico) e pelo pior prognóstico – lesão nervosa tem mais risco de dor crônica do que lesão sobre outros tecidos (Cohen; Mao, 2014).

b) Transmissão

Os nociceptores fazem a transdução do estímulo. A partir de então, a transmissão segue por seus axônios (fibras aferentes primárias ou neurônios de primeira ordem) até os corpos celulares dessas fibras (GRD). A dor denominada epicrítica, rápida, bem localizada é transmitida pelas fibras rápidas tipo A-delta, mielinizadas e, logo, com condução “saltatória”. A dor seguinte, denominada protopática, difusa, mantida e mais incaracterística, é transmitida pelas fibras tipo C. As fibras A-delta também conduzem estímulos táteis e térmicos intensos de calor e frio. As fibras C também conduzem estímulos químicos, prurido e térmicos de calor e frio. As fibras A-beta, mais calibrosas e, portanto, de condução mais rápida, respondem principalmente à vibração e ao toque leve. Entretanto, atualmente, há evidências de sua participação em nocicepção ultrarrápida (Cuthbert, 2023; Pereira; Lages, 2025).

A transmissão acontece a partir das alterações de potenciais de membrana e condução do estímulo pelo neurônio, processo desencadeado em seus terminais (transdução). O potencial de membrana de repouso é de cerca de -70 mV e é mantido pela célula por meio da permeabilidade seletiva de íons, em especial potássio e sódio. Assim, a superfície interna da membrana plasmática tem carga menos positiva comparada com o fluxo tecidual adjacente rico em Na⁺. Quando há estímulo suficiente para gerar um potencial de ação, acima de -55 mV, há a abertura de canais de Na⁺ (bomba de Na/K, ATPase) e rápida entrada desses íons, levando a despolarização do neurônio. A seguir, são abertos os canais de K⁺, levando inicialmente à hiperpolarização com inversão momentânea da polaridade. Partindo de -55 mV, a onda de despolarização alcança +35 mV. Na sequência, há um período refratário aos estímulos e, em seguida, há normalização do potencial.

Bloqueando os canais de sódio, os anestésicos locais impedem a transmissão do sinal (Lages; Oliveira; Neder, 2017; Lages; Souza; Mariano, 2021; Pereira; Lages, 2025).

Cada raiz nervosa é responsável pela inervação de determinada área do corpo, dermatomo. O nervo trigêmeo (V par craniano) é o principal nervo sensitivo da face, com grande importância nos quadros de dor orofacial e cefaleias. No gânglio de Gasser, localizado na cavidade de Meckel, localiza-se o corpo celular do trigêmeo de forma semelhante ao GRD dos nervos espinhais. Esse gânglio é alvo de terapêuticas intervencionistas para neuralgia do trigêmeo (radiofrequência, compressão por balão, neurólise). O nervo trigêmeo tem seu núcleo principal no tegmento pontino dorsolateral (Pereira; Lages, 2025).

Já os aferentes que fazem a transmissão de dor visceral, cujos estímulos nociceptivos são mais comumente deflagrados por compressão, distensão e isquemia, acompanham os nervos simpáticos, passando pela cadeia simpática antes de chegar à medula (Al-Chaer; Traub, 2002). Isso explica por que gânglios da cadeia simpática, como celíaco, mesentérico superior, hipogástrico, ímpar, estrelado, etc., tornam-se de grande importância como referência para o tratamento invasivo da dor (Aman *et al.*, 2021).

As fibras aferentes primárias são neurônios pseudounipolares com longo axônio para periferia e uma extensão do gânglio (GRD/Gasser) para a primeira sinapse na substância gelatinosa do corno dorsal da medula (ou núcleo principal do trigêmeo). A substância cinzenta da medula espinhal é dividida em 10 camadas, lâminas de Rexed, cada uma guardando diferentes arquiteturas e funções celulares, estando as seis primeiras no corno dorsal da medula. As fibras A-delta terminam nas lâminas I e V e são importantes áreas para a modulação e localização da dor. São também pontos de conversão entre fibras aferentes primárias somáticas e viscerais, representado clinicamente por dor referida. As fibras C e A-delta que terminam na lâmina II emitem ramos colaterais para as diversas lâminas do corno dorsal (Cuthbert, 2023).

No corno posterior da medula ou no núcleo dos nervos cranianos sensitivos, as fibras aferentes primárias fazem sinapse com neurônios de projeção (segunda ordem), que farão a aferência para estruturas superiores. Quando o potencial de ação gerado pelo aferente primário alcança o axônio terminal, há entrada de cálcio no terminal pré-sináptico através dos canais voltagem dependente de cálcio, levando à liberação de glutamato, que atravessa a fenda sináptica para ativar o receptor pós-sináptico ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionico (AMPA), proporcionando a transmissão e propagação da sinalização do estímulo nócico pelos tratos ascendentes aos neurônios de terceira ordem (na maioria, núcleos talâmicos) (Cuthbert, 2023).

Após a sinapse, os axônios dos neurônios de segunda ordem (especialmente das lâminas I e V) ascendem ipsilateralmente por curta distância (poucos segmentos) e decussam pela parte anterior da medula e seguem de forma ascendente por tratos nervosos.

O trato espinotalâmico é o mais robusto das vias ascendentes, tem sua trajetória pela substância branca e se divide nos tratos medial e lateral. O trato neoespinotalâmico (lateral), formado por neurônios das lâminas I e V, projeta-se para os núcleos ventral e posterolateral do tálamo e contribui para a sensação térmica e de dor, com aspectos discriminativos de localização, duração e intensidade. Neurônios de terceira ordem projetam-se de núcleos do tálamo lateral aos córtices somatossensoriais primário e secundário no giro pós-central e fissura de Sylvius, respectivamente. Projeções do trato espinobraquial são responsáveis por mediar aspectos emocionais e autonômicos da dor via neurônios de terceira ordem do tálamo medial com projeção para ínsula, hipocampo, amígdala, giro cingulado anterior e córtex pré-frontal. Outros tratos ascendentes incluem o trato espinoreticular, resposta excitatória e autonômica; espino-mesoencefálico, com projeção para substância cinzenta periaquedutal (PAG), localização das vias inibitórias descendentes; espino-hipotalâmico, funções autônomas como sono, apetite, temperatura e estresse e respostas endócrinas; e espino-cervical, que ascende ipsilateralmente até os núcleos cervicais laterais (Cuthbert, 2023; Pereira; Lages, 2025).

No corno dorsal da medula, a fibra aferente primária transmite o impulso para as fibras ascendentes (neurônios de segunda ordem) a partir da liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, como o glutamato, principal neurotransmissor excitatório. O neurônio pré-sináptico libera os neurotransmissores pela ligação de vacúolos cheios dessas substâncias na membrana sináptica, precipitado pelo aumento do influxo de cálcio intracelular (Pereira; Lages, 2025). A expressão da subunidade α -2 δ dos canais de cálcio é ampliada nos casos de dor neuropática, especialmente no gânglio da raiz dorsal, aumentando a excitabilidade. Esse é um outro sítio de atuação de anticonvulsivantes como a gabapentina e a pregabalina (ligantes da subunidade α 2 δ do canal de cálcio) (Cohen; Mao, 2014).

Outro mecanismo de dor neuropática no HIV que poderia explicar a relação entre parestesia e dor nesses pacientes é a atrofia acidental dos tratos da substância branca levando a atrofia do giro cingulado posterior (Diaz, *et al.*, 2021).

c) Modulação

Fibras aferentes primárias, interneurônios, vias nociceptivas ascendentes, os sistemas supraespinhais e a modulação descendente utilizam inúmeros neuromediadores. Os principais mediadores excitatórios são: glutamato, aspartato, substância P e CGRP. Os inibidores são: opioides endógenos, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, noradrenalina, serotonina (Pereira; Lages, 2025).

Receptores noradrenérgicos, serotonérgicos e opioides presentes no corno posterior da medula regulam a transmissão do estímulo nociceptivo das fibras aferentes periféricas para os neurônios de projeção superior, sendo alvo desses neurotransmissores endógenos. São também locais de ação de drogas como clonidina e dexmedetomidina (agindo sobre receptores α 2 pré-sináptico levam à inibição da secreção de glutamato), dos antidepressivos duais e tricíclicos (aumentam a disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica) e dos opioides (Pereira; Lages, 2025).

Os interneurônios se ramificam na vizinhança do corpo celular e desempenham importante papel na modulação local da transmissão da informação nociceptiva. São

a base da teoria da inibição segmentar. Estabelecem sinapses com outros interneurônios, neurônios proprioespinais e de projeção. Contudo, os interneurônios podem ter tanto atividade excitatória como inibitória e são ativados diretamente pelos aferentes primários do sistema nervoso periférico do tipo A-delta, C e A-beta, ou seja, por estímulos dolorosos ou não dolorosos, como pelos eferentes moduladores descendentes do SNC (Pereira; Lages, 2025).

O estímulo nociceptivo recebe uma modulação descendente potente. Oriundas do córtex somatossensorial, do hipotálamo, da substância cinzenta em torno do aqueduto de Sylvius, áreas da ponte e da rafe magna, fibras nervosas descendem com efeito direto no corno posterior da medula, modulando e integrando a passagem de informações aferentes da dor ou através de interneurônios (Pereira; Lages, 2025).

d) Sensibilização periférica, central e fenômeno de *Wind-up*

O termo "*wind-up*" se refere ao progressivo aumento na frequência e na magnitude dos disparos dos neurônios do corno dorsal da medula produzido pela ativação repetida das fibras C e liberação de neurocininas (NK) A e B do terminal pré-sináptico, levando a longa despolarização da membrana pós-sináptica, resultando na somação das despolarizações pós-sinápticas (Cohen *et al.*, 2018; Cuthbert, 2023).

O fenômeno de *wind-up* requer a ativação dos receptores glutaminérgicos N-Metil-D-Aspartato (NMDA). A ativação desses receptores dá início a uma cascata de sinalizadores intracelulares, incluindo a ativação de proteína quinase C (PKC), resultando em alterações neuroplásticas prolongadas na medula (Cohen *et al.*, 2018).

A estimulação nociva prolongada consegue sensibilizar os nociceptores, com redução do limiar de dor, aumento na frequência de descarga para estímulo de mesma intensidade, redução na resposta de latência e disparos espontâneos, mesmo após os estímulos não estarem mais presentes. Essa sensibilização periférica está relacionada a substâncias pró-inflamatórias ou outras substâncias

excitatórias ou secundária à lesão direta dos nervos, e é conhecida como hiperalgesia primária (Pereira; Lages, 2025).

A “sopa inflamatória” formada na periferia leva à ampliação do sinal e consequente ativação de células da glia, provocando assim uma resposta imune inata, conduzida por macrófagos, mais proximalmente no GRD e por extensão ao corno dorsal da medula (Lages; Souza; Mariano, 2021). Há lesão da barreira “hematoespinal” permitindo influxo das células imunes da periferia. Tal processo é mediado pela proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) – também conhecida como CCL2, pela glicoproteína fator estimulador de colônia (CSF1) e, especialmente, pelo ATP16. Este ativa os receptores purinérgicos P2X4 e P2X7 da micróglia, promovendo a liberação de *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), catepsina S e IL-1- β , IL-6 e TNF α , não apenas sensibilizando neurônios, mas fazendo a comunicação e recrutamento de astrócitos e oligodendrócitos, etapas fundamentais no processo de sensibilização central, consagrando o importante papel da micróglia nesse processo. As células imunes locais (micróglia – macrófagos do SNC - e astrócitos) constituem 70% das células do SNC e desempenham papel central na formação de síndromes dolorosas persistentes. A minociclina demonstrou proteção ao desenvolvimento de hipersensibilidade, bloqueando mediadores-chave para a transformação da micróglia em fenótipo efetor (Huan-Jun *et al.*, 2021).

O aumento da excitabilidade neural na medula espinhal se relaciona a maior estimulação de receptores excitatórios do glutamato. Além disso, há déficit de transportadores do glutamato permitindo que esses fiquem disponíveis em maior concentração na fenda sináptica, acarretando a ativação aumentada e persistente dos receptores ionotrópicos NMDA e AMPA e metabotrópicos, como o receptor metabotrópicos de glutamato 2. Uma vez a célula despolarizada, os íons magnésio que bloqueiam o receptor NMDA são removidos e este é ativado pelo glutamato, permitindo grande influxo de cálcio. O resultado final dessa ativação exacerbada dos receptores do glutamato é a redução do limiar sensitivo para dor e aumento da excitabilidade e neurotoxicidade (Alshuft *et al.*, 2016; Cohen; Mao, 2014; D’Egidio *et al.*, 2022; Sigtermans *et al.*, 2009).

A cetamina, a metadona e o sulfato de magnésio têm importante ação bloqueadora dos receptores NMDA (D'Egidio *et al.*, 2022). Há também expansão do campo receptor pelo recrutamento de neurônios adjacentes no corno posterior da medula que se tornam responsivos a estímulos noxios (Cuthbert, 2023).

Em síntese, o fenômeno de sensibilização central é caracterizado pelo recrutamento de novas fibras e/ou potencialização das sinapses no nível do SNC, aumentando a resposta aos estímulos normais ou sublimiares vindos dos aferentes, resultando em facilitação da transmissão do sinal de dor da medula para o córtex, amplificando a transmissão do sinal de dor. A manifestação clínica se dá por dor espontânea, alodinia (sensação dolorosa desencadeada por estímulos não dolorosos como o toque), hiperalgesia e expansão da área de dor (Bonezzi *et al.*, 2020; Cohen; Mao, 2014; IASP, 2017; Sigtermans *et al.*, 2009).

A modulação da dor se faz por um estímulo não nociceptivo da periferia para o SNC, bloqueando a transmissão da dor (fibras C), como ocorre com as fibras A-beta, carreando informações de tato, estimulando interneurônios inibitórios da lâmina II, teoria do portão (Cuthbert, 2023; Suter; Perruchoud, 2017). Esse processo explica em parte as terapias elétricas como estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) (Cuthbert, 2023), eletroestimulador medular e mesmo o fato de passar a mão, esfregar o local doloroso pode trazer alívio. Em nível segmentar tm também importância opioides endógenos, sistemas canabinoides e aminoácidos inibitórios, como ácido GABA e glicina (Cuthbert, 2023; Pereira; Lages, 2025).

Esse sistema, entretanto, não é totalmente inibitório. O bulbo rostral ventromedial RVM é composto de células *on/off* recrutadas por centros superiores implicados em medo, doença ou estresse. Essas células mantêm um limite de estimulação dependente do momento e contribuem para os estados dolorosos crônicos patológicos. Têm papel no efeito placebo e na resposta a tratamentos como hipnose (Alshuft *et al.*, 2016; Cohen; Mao, 2014; D'Egidio *et al.*, 2022; Sigtermans *et al.*, 2009; Suter; Perruchoud, 2017).

Em síntese, o fenômeno de sensibilização central é caracterizado pelo recrutamento de novas fibras e/ou potencialização das sinapses no nível do SNC, aumentando a

resposta aos estímulos normais ou sublimiares vindos dos aferentes, resultando em facilitação da transmissão do sinal de dor da medula para o córtex, amplificando a transmissão do sinal de dor. A manifestação clínica se dá por dor espontânea, alodinia (sensação dolorosa desencadeada por estímulos não dolorosos, como o toque), hiperalgesia e expansão da área de dor (Bonezzi *et al.*, 2020; Cohen; Mao, 2014; IASP, 2017; Sigtermans *et al.*, 2009).

Dor generalizada tem sido comumente atribuída a processo inflamatório difuso e falência do sistema inibitório da dor. Os macrófagos, especialmente M2, são rica fonte de peptídeos opioides que inibe a dor inflamatória ligando-se aos receptores opioides. A administração de células M2 na área de lesão reduziu hipersensibilidade mecânica e teve esse efeito revertido com a administração de naloxona (Henrick; Yao; Rosenthal, 2015).

Estímulos semelhantes de mesma intensidade produzem sensações distintas de dor em pessoas diferentes, pois o sinal precisa ser interpretado dentro de um contexto psicossocial e de experiências próprias daquele indivíduo. Logo, nota-se que a dor transcende a nocicepção (Bruce *et al.*, 2017).

2.2.3 Avaliação da dor

A avaliação em saúde de todos os doentes deve incluir a avaliação da dor e do seu impacto (Kopf; Patel, 2010). Uma representação adequada da dor requer mais do que uma simples medida de sua intensidade (Cleeland, 2009), mas ampla avaliação da etiologia biológica da dor em conjunto com apresentações específicas dos componentes psicossocial e comportamental do paciente, incluindo estado emocional (ansiedade, depressão, raiva, medo), percepção e compreensão de seu quadro de dor, expectativas, enfrentamento e seu suporte social. Múltiplos fatores influenciam os sintomas, a intensidade e as limitações funcionais desses pacientes e devem ser adequadamente investigados, na ótica de uma abordagem psicossocial da dor (Dansie; Turk, 2013).

Deve-se investigar o início (quando; forma, insidiosa ou abrupta; eventos associados, trauma físico ou psíquico), a localização e distribuição corporal, há

quanto tempo (duração), a intensidade e as características, os fatores de alívio e piora, os tratamentos atuais e prévios e seus resultados positivos e negativos (efeitos adversos), doenças e condições coexistentes e o impacto da dor nos domínios físico, psíquico, social e espiritual. A avaliação deve ser seguida de exame físico e investigação diagnóstica para determinar uma causa potencial para dor (baixa qualidade de evidência / forte recomendação (Bruce *et al.*, 2017).

Considerando que a dor é uma experiência pessoal, o autorrelato é o padrão-ouro na avaliação. Para sondagem da intensidade da dor, algumas abordagens são possíveis. A escala categórica é de muito simples acesso. Oferece ao paciente alguns termos para que ele escolha o que mais condiz com a sua dor. Os seguintes descritores são usados: nenhuma dor, dor leve, dor moderada, dor forte e pior dor ou, em uma versão abreviada: leve, moderada ou forte (Fillingim *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2025). Alguns pacientes com baixa escolaridade e/ou algum déficit cognitivo podem ter mais facilidade com a escala de descritores (Dansie; Turk, 2013; Pereira *et al.*, 2015). Com a escala numérica verbal, é solicitado ao paciente que pontue a intensidade de sua dor sobre uma escala de zero a 10, sendo zero a ausência de dor e 10 a pior dor imaginável. Trata-se do método mais usual (Dansie; Turk, 2013; Fillingim *et al.*, 2016). A escala verbal analógica é também uma boa opção, com excelentes propriedades estatísticas (Fillingim *et al.*, 2016). Para crianças ou pessoas com habilidades verbais limitadas, a escala de faces é uma boa opção (Fillingim *et al.*, 2016).

A dor deve ser mensurada em relação à intensidade com que o paciente está sentindo no momento da entrevista, mas também ao máximo, mínimo e média ao longo de um período anterior, por exemplo, nas últimas 24 horas (Ferreira *et al.*, 2011; Fillingim *et al.*, 2016). Além disso, é fundamental discriminar a intensidade da dor em repouso e incidental, ou seja, durante alguma atividade física (Dansie; Turk, 2013). Resgatar a intensidade da dor ao longo de períodos maiores, por exemplo, sete dias, é, muitas vezes, difícil para o paciente. Solicitar que faça um diário da dor, de preferência anotando atividades e eventos associados aos momentos de alívio e piora, é uma boa opção. O uso de dispositivos eletrônicos que auxiliam no registro em tempo real pode ser vantajoso quanto à acurácia do registro, mas trabalhoso e inconveniente para o paciente (Dansie; Turk, 2013; Fillingim *et al.*, 2016).

Medidas de intensidade da dor refletem o componente sensorial. É importante também mensurar o efeito da dor que se refere ao quão desagradável ou perturbador a dor é. As mesmas escalas podem ser utilizadas. Na escala numérica verbal, as denominações para o zero ficam como nada desagradável até 10, o mais desagradável imaginável. Embora muitas vezes essas duas dimensões andem juntas, podem ser moduladas de forma independente (Fillingim *et al.*, 2016).

Quando não é possível a avaliação da dor por autorrelato, as escalas comportamentais são aplicadas em uma série de condições, como neonatologia (*Neonatal Infant Pain Scale – NIPS*). No pré-escolar (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability*) levam em conta tópicos como expressão facial, relaxamento/tensão/movimentação das pernas, atividade (quieta, fácil mobilização a curvada, rígida), consolabilidade. São, entretanto, mais aplicáveis à dor aguda, pós-operatória, relacionada a procedimentos ou em Unidade de Tratamento Intensivo (CONFORT B) (Amoretti *et al.*, 2008; Linhares; Doca, 2010). A Escala Comportamental de Dor (*Behavioral Pain Scale – BPS*) avalia a dor em adultos internados em UTI (Azevedo-Santos *et al.*, 2017). Para a avaliação da dor no paciente demenciado, PAINAD-Br considera, entre os parâmetros comportamentais, respiração, vocalização negativa, expressão facial, linguagem corporal e consolabilidade (Valera *et al.*, 2014).

O diagrama corporal é uma ferramenta útil para avaliação da localização e distribuição corporal da dor (Fillingim *et al.*, 2016). Além de rabiscar ou hachurar os segmentos corporais em que o paciente queixa dor, demarcando-os, os pacientes podem ser solicitados a representar as áreas dolorosas com cores relacionadas à intensidade da dor (De Oliveira, 2012) ou usar diferentes sinalizações para cada tipo de dor ou sensação que sintam em determinada área, como exemplo, N, nas áreas de dormência, traços em áreas com sensação de facada, x, nas áreas de queimação (Grunnesjö *et al.*, 2006). Algumas ferramentas diagnósticas incorporam o diagrama corporal, como o McGill *Pain Questionnaire*, PainDETECT e o Inventário Breve da Dor (Fillingim *et al.*, 2016).

Instrumentos de avaliação multidimensional da dor, como o Inventário Breve da Dor, permitem obter informações mais amplas, com mais informações sobre qualidades afetivas e sensoriais da dor (Bruce *et al.*, 2017; Fillingim *et al.*, 2016).

Considerando a dor como uma experiência multimodal e seus mecanismos fisiopatológicos, Melzack e Casey (1968 *apud* Cleeland, 2009), propuseram que a avaliação da dor deveria ser feita incluindo três dimensões, discriminativo-sensorial, motivacional-afetiva e cognitivo-avaliativa. Essa abordagem para medida de autorrelato trabalha sobre três vias distintas de respostas a palavras que os pacientes escolhem para descrever suas dores. Cleeland (2009), entretanto, em seus trabalhos publicados em 1989 e 1990, percebeu a dificuldade por parte dos pacientes em discriminar entre as dimensões motivacional-afetiva e cognitivo-avaliativa. Anteriormente a Melzack, Beecher (1959) preconizava que duas dimensões de autorrelato na avaliação da dor cobriria a maioria das formas com que os pacientes descrevem a dor; dimensões estas definidas como dor e reação à dor ou como sensitiva (intensidade da dor) e reativa (interferência funcional na vida diária), como preconizado por Cleeland em 1989 (Cleeland, 2009).

No componente sensitivo, a avaliação do IBD é feita de forma dinâmica sobre o tempo, considerando-se a intensidade da dor no momento da entrevista/preenchimento do questionário, como também a pior dor, a mais leve e a média, nas últimas 24 horas. Quanto à interferência da dor na vida diária, o IBD traz sete itens que podem ser classificados em duas subdimensões: afetiva (relacionamento com outras pessoas, forma de apreciar a vida e humor) e ativa (habilidade de caminhar, atividades gerais e trabalho). A classificação de sono em uma dessas categorias é duvidosa, podendo transitar entre as duas. O resultado final de intensidade da dor e interferência na vida diária é a experiência do paciente com a dor (Cleeland, 2009).

A versão longa do IBD avalia, além do percentual de melhora com os tratamentos instituídos e o tempo de alívio proporcionado pela terapêutica, os descritores de qualidade da dor. Essa versão se mostrou muito extensa para o uso repetido na monitorização clínica ou em pesquisa. A versão curta do IBD tornou-se a padrão para o uso clínico e em pesquisa. Esta elimina descritores de qualidade, tempo de

melhora com a terapêutica e tempo de recordatório da dor de uma semana para 24 horas (Cleeland, 2009).

Além da mensuração da intensidade da dor e da avaliação do impacto, a versão curta do IBD registra os tratamentos instituídos e o percentual de alívio nas últimas 24 horas e um diagrama corporal para registro da localização da dor (Cleeland, 2009).

O IBD é útil para avaliação e acompanhamento do tratamento do paciente ao longo do tratamento e monitorização de resposta. A parte de interferência da dor faz do IBD um dos dois únicos questionários recomendados pelo *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* como instrumento genérico para avaliação de funcionalidade física no paciente com dor em ensaios clínicos. A parte de avaliação da intensidade da dor também é recomendada para ser usada regularmente em ensaios clínicos sobre dor (Cleeland, 2009; Dworkin *et al.*, 2003). O IBD tem sido utilizado em diversos trabalhos sobre dor em PVHIV (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Instrumentos de avaliação padronizados não substituem a entrevista médica, o relato livre do paciente sobre a sua dor, mas são de grande importância para complementar a entrevista. Há instrumentos padronizados para avaliação de diversos componentes com impacto no fenômeno doloroso como crenças, enfrentamento, catastrofização, emoções, humor, sono, funcionalidade e qualidade de vida (Dansie; Turk, 2013).

A dor crônica tem forte impacto sobre funcionalidade e esta sobre qualidade de vida (Dansie; Turk, 2013; Turk *et al.*, 2008). A perda funcional é mais bem avaliada por medidas de autorrelato do paciente do que pelo exame físico. Há alguns instrumentos que auxiliam essa avaliação. O *Pain Disability Questionnaire* é um instrumento genérico validado no Brasil que permite a mensuração da funcionalidade do paciente com dor crônica (Giordano *et al.*, 2008). Instrumentos específicos para diferentes doenças têm a vantagem de proporcionar uma avaliação com itens mais direcionados a elas e permitir o acompanhamento de melhoras desses itens com o tratamento, como rigidez na osteoartrite medida pelo

Questionário WOMAC (Dansie; Turk, 2013). Para lombalgia, o Questionário de Incapacidade Roland-Morris (*Roland-Morris Disability Questionnaire*) avalia a repercussão da lombalgia nas atividades laborais e de vida diária, especialmente em grupo de menor incapacidade. O índice de incapacidade de Oswestry (*Oswestry Disability Index*) é utilizado para avaliação funcional da coluna lombar, considerando dor e desempenho. Ambos são instrumentos úteis na avaliação funcional de pacientes com dor lombar (Flavigna *et al.*, 2011).

A avaliação do sofrimento emocional, frequentemente associado à dor crônica, é também fundamental. Muitos sintomas característicos dos pacientes com dor crônica são comuns aos da depressão e outros quadros de sofrimento psíquico e a efeitos adversos de medicamentos, como fadiga, inatividade, perda de libido, alterações do apetite, distúrbios do sono, ganho ou perda de peso, déficits de memória ou de concentração. Inventário de depressão de Beck é um instrumento útil para essa finalidade, com o uso difundido na clínica e em pesquisa (Dansie; Turk, 2013).

Devem-se avaliar também autoestima e habilidades de enfrentamento (fatores modificáveis), perdas recentes maiores ou luto, o uso de substâncias prejudiciais a saúde, história de violência ou falta de segurança em casa, distúrbios do humor, ideação suicida e história de graves transtornos mentais (Bruce *et al.*, 2017)..

A *Infectious Disease Society of America* (IDSA) recomenda duas perguntas para triagem inicial de depressão (Bruce *et al.*, 2017) (PHQ-2, duas primeiras questões do Questionário de saúde do paciente-9 - PHQ-9 -, avaliadas como frequência dos sintomas – nunca, vários dias, mais da metade dos dias, quase todos os dias (Kroenke; Spitzer; Williams, 2003) nos últimos 14 dias:

- a) Durante o último mês, você frequentemente se sentiu incomodado, deprimido ou sem esperança?
- b) Durante o último mês, você frequentemente se sentiu incomodado por ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?

Recomenda-se ainda o PHQ-9 para triagem diagnóstica de depressão. Pacientes com pontuação ≥ 10 (88% de sensibilidade e especificidade para depressão maior)

devem ser encaminhados para avaliação e seguimento com a Psiquiatria (Bruce *et al.*, 2017).

Na avaliação neuropsiquiátrica é também importante o uso da escala internacional de demência pelo HIV ou escala equivalente para documentar o estado basal (forte recomendação com alta evidência) (Bruce *et al.*, 2017).

Atenção deve ser dada à linguagem não verbal marcada pelo comportamento por meio de ações controláveis e não controláveis e expressões faciais que convertem a experiência de dor, angústia e sofrimento. A observação desses comportamentos deve ser feita em diferentes ambientes, como na sala de espera e no consultório (Dansie; Turk, 2013).

Não há relação linear direta entre o tipo e a gravidade da doença orgânica, exames físico, de imagem e laboratoriais e a intensidade da dor. A experiência dolorosa é modulada por uma miríade de fatores biomédicos, psicossociais (crença, expectativas e humor) e fatores comportamentais (Dansie; Turk, 2013; Fillingim *et al.*, 2016).

No futuro, exames de imagem - como ressonância magnética utilizando a técnica de tensores de difusão, radioisótopos e ressonância magnética com espectroscopia, que identificam redução volumétrica de substância cinzenta, anormalidades na substância branca sugerindo alterações estruturais na conectividade entre as diversas regiões do cérebro, alterações de sistemas neurotransmissores cerebrais específicos e alterações neuroquímicas em regiões específicas do cérebro - serão úteis como instrumento de avaliação baseada em mecanismo na prática clínica. Marcadores genéticos, como o gene da catecol-o-metil-transferase, do receptor mu opioide e diversos genes de canais de sódio, entre outros, também serão úteis na prática clínica sempre que haja polimorfismo genético em proteínas codificadoras dentro das etapas de processamento e modulação da dor (Fillingim *et al.*, 2016).

A adequada avaliação da dor, incluindo o uso de ferramentas para avaliação de fatores sociais, emocionais, cognitivos e comportamentais, é fundamental para identificar o mecanismo fisiopatológico sobreposto, classificar e fazer diagnósticos e

tratamentos assertivos, além de possibilitar o acompanhamento longitudinal dos cuidados e seus resultados. Reavaliações regulares são cruciais com monitorização do alcance das metas propostas, documentação da intensidade da dor, funcionalidade, qualidade de vida e eventos ou comportamentos adversos em relação ao tratamento (adesão *versus* comportamentos aberrantes) que alterariam a relação risco/benefício da terapêutica (Bruce *et al.*, 2017; Dansie; Turk, 2013; Fillingim *et al.*, 2016).. A base da avaliação e manejo da dor de PVHIV é a mesma de outros pacientes (Bruce *et al.*, 2017).

2.2.4 O subtratamento e as barreiras para o adequado tratamento da dor

Infelizmente, expressivo número de doentes que sofrem com dor - principalmente nos países em desenvolvimento - não recebe adequado tratamento para a dor aguda e, em especial, para a dor crônica. Em torno de 40 a 55% dos pacientes acham que sua dor é maltratada e metade destes não acha que seus médicos veem suas dores como um problema (IASP & EFIC, 2016; Sessle, 2011). Muitos fatores interferem direta e indiretamente no adequado manejo da dor:

- a) Limitada cobertura (ou acesso) especialmente à equipe multidisciplinar e terapêuticas multimodais, resultante da falta de políticas públicas no tratamento da dor (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; Sessle, 2011). Felizmente, as técnicas integrativas vêm tendo acesso gradativamente ampliado no Brasil (Ministério da Saúde, 2022c).
- b) Limitada formação médica no manejo da dor (Bonezzi *et al.*, 2020). Considerada a principal barreira (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; Kopf; Paetel, 2010; Sessle, 2011).
- c) Desconhecimento e desinformação por parte dos profissionais de saúde, gestores, pacientes e seus familiares (IASP & EFIC, 2016; Kopf; Paetel, 2010).
- d) Estigma: os pacientes são frequentemente desacreditados quanto às suas queixas e, se fazem uso de opioide, são taxados de adictos. O estigma e a negligência relacionados à dor crônica a destacam entre as DCNTs. Frequentemente os profissionais de saúde subestimam a queixa álgica do paciente (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; Kopf; Paetel, 2010; Ministério da Saúde, 2022b). Pacientes psiquiátricos estão em maior vulnerabilidade e o

tratamento é complicado pelas interações medicamentosas entre o tratamento da dor e da doença psiquiátrica (Diaz *et al.*, 2020).

- e) Confusões relacionadas à prescrição de opioides (*Ama Pain Care Task Force*, 2020; Kopf; Paetel, 2010).

A adequada formação médica e dos demais profissionais de saúde é fundamental para o satisfatório manejo do paciente com dor. A experiência de não ter a sua dor abordada é desmoralizante para o paciente, leva a perdas funcionais e de qualidade de vida e perda de adesão ao tratamento, incluindo a TARV o que implicaria morbimortalidade (Bruce *et al.*, 2017; Scott *et al.*, 2020).

2.2.5 Bases do tratamento da dor crônica

Para o adequado tratamento da dor, é necessário que o médico conheça bem o estado de saúde do paciente, de forma ampla, possibilitando traçar um plano de tratamento que aborde distúrbios encontrados em todas as dimensões avaliadas (física, psíquica, social e espiritual), além da identificação dos componentes fisiopatológicos envolvidos na dor, nociceptivo, neuropático, nociplástico. O controle de uma possível doença subjacente (câncer, HIV, diabetes, por exemplo), quando for o caso, é fundamental para a gestão da dor (Cohen; Vase; Hooten, 2021; Kela *et al.*, 2021). É importante conscientizar que a dor crônica deve ser tratada com a mesma prioridade que a doença e a causa (IASP; EFIC, 2016).

O tratamento deve ser personalizado, multimodal e interdisciplinar, tendo como base o modelo biopsicossocial que permite a compreensão, adequada avaliação e efetivo manejo da dor. Atenção deve ser dada à interação dinâmica de pensamentos, emoções, comportamentos e influências socioeconômicas para intervenções mais assertivas. A estreita inter-relação de dor crônica, sofrimento afetivo e limitação funcional demanda programas terapêuticos de abordagem ampla, incluindo automanejo da dor, melhoria de recursos de enfrentamento, redução de incapacidade relacionada à dor e do sofrimento emocional (Bruce *et al.*, 2017).

O tratamento multimodal deve incluir farmacoterapia, psicoterapia e terapia comportamental, atividade física, tratamentos integrativos, procedimentos

minimamente invasivos e, sobretudo, educação do paciente. O objetivo é o controle da dor e a reabilitação física e emocional, com consequente ganho de qualidade de vida (Kela *et al.*, 2021). Empatia e habilidades de comunicação centradas no paciente são essenciais (Bruce *et al.*, 2017).

Em média, redução de 30% a 40% nos escores de intensidade de dor é considerada um bom desfecho. Entretanto, pouco mais de 50% dos pacientes atingem esses resultados. Entender as expectativas e objetivos dos pacientes é fundamental para traçar um plano terapêutico factível (Dansie; Turk, 2013).

Fatores que motivam resiliência como sistemas de suporte emocional e boas condições de saúde podem promover importante melhoria e a redução de cronificação. Indicadores de qualidade de vida e alterações neuroplásticas em exames de imagem funcional podem ser reversíveis com o adequado tratamento da dor. Deve-se abordar rotineiramente qualidade de sono e, quando necessário, instituir medidas de higiene do sono e outras abordagens, pois os distúrbios do sono são frequentes nesses pacientes, aumentam a percepção da dor e impactam negativamente o prognóstico (Cohen; Vase; Hooten, 2021; Kela *et al.*, 2021). Educação psicossocial e exercícios físicos constituem primeira linha de tratamento da dor crônica (Bonezzi *et al.*, 2020).

Terapia física inclui exercícios físicos que ajudam no condicionamento, com ganho de mobilidade e sensação de mais segurança para o desempenho das atividades diárias. Os exercícios físicos podem melhorar funcionalidade e reduzir a dor com o mínimo de efeitos adversos. Uma combinação de exercícios que trabalhem resistência, flexibilidade, fortalecimento ativo e equilíbrio otimiza a função musculoesquelética, com resultados positivos na dor, funcionalidade, depressão, ansiedade e qualidade de vida (Kela *et al.*, 2021). A efetividade dos exercícios físicos já foi demonstrada em várias síndromes dolorosas, como fibromialgia, cervicalgia, osteoartrite, artrite reumatoide, lombalgia. Os exercícios ativam a analgesia endógena pela liberação de opioides endógenos e ativação de vias inibitórias descendentes encefálicas (Nijs *et al.*, 2012). Outras modalidades de terapia física podem ser úteis, como elétrica TENS, que reduz a excitabilidade central e ativa as vias inibitórias da dor (Kela *et al.*, 2021).

Terapia cognitiva comportamental (TCC) oferece abordagem biopsicossocial para dor crônica, trabalhando sobre ocorrências sociais e ambientais, com alvo no trabalho de respostas cognitivas e comportamentais disfuncionais (Kela *et al.*, 2021). Aborda a maneira como os pensamentos (cognição) do paciente interagem reciprocamente com suas ações (comportamentos) (Tauben e Stacey, 2024).

Para lombalgia, *tai chi* e *mindfulness* são efetivos. Alongamento é eficaz na dor e leva à melhoria da mobilidade. São boas opções para o plano terapêutico: exercícios, acupuntura, *tai chi*, *Yoga*, manipulação e TCC. Para pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril, exercícios aquáticos têm boas indicações (Kela *et al.*, 2021).

2.2.5.1 Tratamento farmacológico da dor

O tratamento farmacológico varia conforme as características fisiopatológicas presentes e, mais especificamente, com a síndrome dolorosa. Por exemplo, há variações mesmo dentro de um quadro de dor neuropática entre o tratamento da neuropatia pós-herpética ou da neuralgia do trigêmeo (Finnerup *et al.*, 2015; Kela *et al.*, 2021). Dessa forma, a prescrição deve se pautar no mecanismo da dor sempre que este for identificado e em questões individuais (comorbidades, idade, interações medicamentosas, experiências prévias, acesso a medicação - custo) e preferências do paciente (Bonezzi *et al.*, 2020; Dansie; Turk, 2013). Alterações da modulação central da dor, sensibilização central, são mais um fator para aumentar a complexidade do tratamento (Bonezzi *et al.*, 2020).

Wannmacher (2005) alerta que “é uma falácia considerar que um medicamento possa ser inócuo”. Os profissionais de saúde envolvidos no tratamento da dor devem ter bom conhecimento em relação às drogas utilizadas, quanto a indicação, limitações e efeitos adversos, incluindo sintomas gastrointestinais, fadiga, sonolência e alterações do humor (Dansie; Turk, 2013).

Algumas considerações são importantes em relação ao tratamento medicamentoso da dor crônica (Lipman, 2025):

- a) Farmacoterapia, isoladamente, raramente, alcança bom controle da dor.

- b) Há grande variabilidade interindividual de efeito.
- c) É técnica importante para o alívio da dor, facilitando a reabilitação.
- d) Os medicamentos são muitas vezes sub ou hiperutilizados.
- e) Os efeitos adversos estão mais relacionados a como as drogas são usadas do que propriamente à droga em si.
- f) Diferenciar polifarmácia de sinergismo de drogas.
- g) Sempre que indicado e que se tenha boa relação risco-benefício, tentar o uso de medicações, em doses progressivas e em intervalos corretos, considerando as preferências do paciente e avaliando efetividade e efeitos adversos para continuação ou desmame e suspensão.
- h) Informar o paciente sobre os potenciais riscos e benefícios e alinhar expectativas.

Os analgésicos simples como a dipirona e o paracetamol, por seus melhores perfis de segurança são drogas de primeira escolha para o tratamento da dor nociceptiva leve a moderada ou em associação com opioides na dor forte (Kela *et al.*, 2021) e devem-se sempre ser consideradas e avaliada a resposta a elas (Milani; Davis, 2023).

A dipirona tem aplicação em diferentes quadros algícos: pós-operatório, cefaleia, tensional, dor oncológica. Além de seu efeito analgésico e antitérmico, apresenta boa propriedade espasmolítica, sendo uma boa opção para dores em cólica relacionadas a cálculos biliares e urológicos, por exemplo, com eficácia não inferior isoladamente em comparação à associação com escopolamina (Schug *et al.*, 2020). O risco de agranulocitose, motivo que a retirou do mercado americano em 1977 e de outros países, é baixo, um caso em um milhão (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2001).

O paracetamol mostrou efetividade em uma série de quadros algícos como: cefaleia tensional, dor dentária, câncer de mama e osteoartrite. Mostrou-se inefetivo em diversas outras, como lombalgia aguda (Schug *et al.*, 2020; Shaheed *et al.*, 2021). Em doses maiores - 7,5 a 12 gramas em ingestão única - há risco aumentado de toxicidade (Bührer *et al.*, 2021; Shaheed *et al.*, 2021). A *Food and Drug*

Administration (FDA) desde 2012 limita a dose em 3 gramas por dia (Shaheed *et al.*, 2021). Embora esteja na lista da OMS de medicações mais eficazes, seguras e custo-efetivas para condições prioritárias (dor e febre), diversos efeitos adversos foram descritos mais recentemente, desfazendo o estabelecido conceito de segurança da droga: aumento de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio fatal ou não, acidente vascular cerebral); efeitos adversos gastrointestinais (úlceras, hemorragia); lesão renal; alto risco de falência hepática aguda comparado aos AINEs; em uso prolongado para o tratamento de dor crônica, há risco quatro vezes maior de aumento de enzimas hepáticas e aumento de mortalidade. No tratamento de artrites, apresenta taxa de efeitos adversos semelhante ao ibuprofeno quando usados por período maior ou igual a três meses. Shaheed *et al.* (2021) concluem: “paracetamol não alivia a dor efetivamente e se relaciona a efeitos adversos raros, mas sérios”. Bühner *et al.* (2021) sugerem ainda aumento de risco de transtorno de espectro autista e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade em crianças cujas mães usaram paracetamol na gestação (Bühner *et al.*, 2021).

Os AINEs são úteis nas dores musculoesqueléticas agudas ou nas exacerbações de quadros crônicos. Podem ser associados aos analgésicos simples com melhores respostas (Kela *et al.*, 2021). Sua eficácia é, entretanto, limitada (Naedeau; Lawhern, 2022), especialmente para o tratamento da dor crônica, devido a seus efeitos adversos gastrointestinais (úlceras pépticas - perfuração e sangramento), disfunção/falência renal, edema periférico e complicações cardiovasculares, sendo mais útil no tratamento da dor aguda e em momentos de exacerbações de quadro de dor crônica (Galasso *et al.*, 2020). Os AINEs inibidores seletivos da COX2 apresentam menor risco de complicações gastroduodenais e maior risco de complicações cardiovasculares (Bruce *et al.*, 2017).

A IDSA recomenda os analgésicos comuns e os AINEs como drogas de primeira linha no tratamento da dor musculoesquelética em PVHIV (Bruce *et al.*, 2017).

Os opioides são drogas importantes para o tratamento da dor moderada e, em especial, forte em algumas síndromes dolorosas. Por exemplo, o uso de tramadol por até três meses em pacientes com osteoartrite melhorou rigidez, funcionalidade e

bem-estar geral. Contudo, a eficácia e segurança dessas drogas não foram adequadamente testadas (Bruce *et al.*, 2017; Naedeau; Lawhern, 2022).

Os riscos são diversos com o uso crônico, e os efeitos adversos repercutem negativamente sobre a qualidade de vida. Náuseas e vômitos (estes frequentemente apresentam tolerância com o tempo de uso), constipação, xerostomia, aumento de risco cardiovascular, distúrbios do sono (especialmente os respiratórios), tontura, fadiga, sedação, depressão respiratória, danos cognitivos, aumento de incidência de fraturas, endocrinopatia (sobretudo no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal), efeitos imunomodulatórios desfavoráveis, desordens psicomotoras, tolerância, hiperalgesia, dependência física, abuso e overdose com aumento de mortalidade, limitam seu uso na dor crônica não oncológica. Além desses riscos, os benefícios em longo prazo no controle da dor, melhora funcional e de qualidade de vida são bastante limitados (Baldini; von Korff; Lin, 2012; Frieden; Houry, 2016; Kraychete *et al.*, 2014).

O uso crônico pode levar à dependência e tolerância, que são respostas fisiológicas previsíveis (Verma *et al.*, 2004). Tolerância refere-se à redução do efeito após administração prolongada de medicamentos que resulta em perda da potência do fármaco, sendo necessário o aumento da dose para alcançar o efeito desejado. A dependência ocorre quando da cessação ou marcada redução da dose de opioide. O paciente apresenta sinais e sintomas da abstinência, como alteração de humor, de sono, náuseas ou vômitos, lacrimejamento, midríase, dores musculares ou febre. Portanto, o desafio científico é manter a potência analgésica, limitando o desenvolvimento de tolerância e dependência (de Melo, *et al.*, 2020).

Comportamentos aberrantes relacionados à droga podem denotar mau uso, uso recreativo e adição. Frente a certos padrões de comportamento, deve-se reavaliar o risco-benefício da droga. São exemplos: demanda por receitas antes do previsto, de aumentos de doses, uso de maior número de medicamentos do que o prescrito, repetido foco em obter prescrições de medicações controladas durante as consultas, repetidas histórias de perda de medicamentos ou receitas. Como diagnóstico diferencial para maior demanda de medicação estão: tolerância e subtratamento (pseudoadição). Comportamentos aberrantes relacionados ao uso de analgésicos

variam de 9% em pessoas sem história de abuso de substância a 73% de prevalência ao longo da vida em indigentes (Bruce *et al.*, 2017).

Adição (vício ou “transtornos relacionados ao uso de substâncias” - DSM5) é uma doença neurobiológica crônica com fatores genéticos, psicossociais e ambientais que se desenvolve em indivíduos biológica e psicologicamente suscetíveis quando expostos a fármacos que produzem efeito de recompensa. Os opioides apresentam poderosas propriedades recompensadoras (Heit, 2003; Kalso *et al.*, 2004; de Melo, *et al.*, 2020; Verma *et al.*, 2004). Alguns comportamentos comuns em pacientes adictos são: perda de controle sobre o uso da droga, fissura, uso compulsivo, manutenção do uso a despeito dos danos (Heit, 2003).

Diferentes diretrizes de tratamento farmacológico da dor crônica não oncológica e, mesmo oncológica, recomendam contínua vigilância quanto a abuso e adição (Busse *et al.*, 2017; Portenoy; Mehta; Ahmed, 2016; Sumitani *et al.*, 2018). Alguns questionários, como o *Opioid Risk Tool* (ORT), ajudam a identificar pacientes com maior risco para dependência. Entretanto, não estão validados no Brasil e apresentam propriedades psicométricas fracas e não reprodutíveis (Kraychete *et al.*, 2014). Pacientes com suspeita diagnóstica de abuso deve ser encaminhados a um centro de dor para acompanhamento (Verma *et al.*, 2004).

Os fatores de risco para dependência entre pacientes em tratamento com opioides são: jovens (18 a 24 anos); gênero masculino; doses maiores e tempo prolongado de uso; dor crônica após acidente automobilístico; queixa subjetiva de múltiplas regiões dolorosas; antecedente de uso de drogas ilícitas; depressão e outras doenças psiquiátricas; uso de medicamentos psicotrópicos; dependência de tabaco ou álcool; antecedente criminal; além de fatores genéticos relacionados ao polimorfismo genético de seus receptores (Kraychete *et al.*, 2014). O mau uso e o abuso da droga têm aumentado muito nos últimos anos. A taxa de intoxicação é também crescente, com aumento de mortalidade, nos Estados Unidos da América, de quatro vezes nos últimos 15 anos (Frieden; Houry, 2016).

Para muitas condições dolorosas crônicas e mesmo agudas (lesões musculoesqueléticas, contusões, estiramentos, etc.), terapias não opioides são mais

seguras e efetivas, sendo preferíveis. Antes de iniciar um tratamento com opioide para dor crônica não oncológica, deve-se avaliar a relação de risco-benefício para o paciente em questão, estabelecer objetivos da terapêutica, a titulação de dose, não devendo alcançar doses altas e a terapia não opioide (AINEs, analgésicos comuns, adjuvantes, quando indicados, exercícios de progressão gradativa, TCC, entre outros) deve estar otimizada (Busse *et al.*, 2017; Dowell *et al.*, 2022; Kraychete *et al.*, 2014). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda atenção ao se ultrapassar a dose de 50 mg/dia (ou *Morphine-Equivalent Dose* - MED) em dor crônica não oncológica. Vários estudos não demonstraram melhora no controle da dor e ganho funcional, evidenciando apenas aumento de riscos. Acompanhar o tratamento de perto por uma a quatro semanas e descontinuar logo que não se perceba de forma objetiva alívio da dor ou melhora funcional ou que os riscos estejam superando os benefícios (Busse *et al.*, 2017).

Essas ponderações são válidas para PVHIV que em algum momento pode necessitar do uso prolongado dessas drogas em uma situação atual de poucas evidências de efetividade e de preocupação quanto aos riscos. PVHIV com história de abuso de substâncias têm mais risco de desenvolver dor crônica e dor de mais difícil controle. Os usuários de opioides necessitam de doses maiores em momentos de exacerbação da dor devido à tolerância. O uso crônico de opioides pode levar à depressão, piorando, paradoxalmente, a dor, o que pode ser agravado ainda por um sobreposto fenômeno de hiperalgesia associada ao uso de opioide (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

História de abuso de substâncias, embora exija mais atenção, não é uma contraindicação absoluta ao uso de substâncias controladas para o domínio da dor. Assim como para outros pacientes, é preciso sempre considerar a relação risco-benefício. Devem ser reavaliados frequentemente e estar dentro de um programa de terapia multimodal/multidisciplinar, incluindo profissionais de saúde mental com experiência com pacientes aditos (Bruce *et al.*, 2017).

Devido, especialmente, aos riscos de pró-nocicepção (suprarregulação de receptores específicos da quimiocina, CXCR4, por exemplo), dano cognitivo, depressão respiratória, distúrbios endocrinológicos, alterações imunológicas

(impacto ainda não avaliado), abuso e adição, a IDSA não recomenda os opioides como agente de primeira linha. Para os pacientes que não respondem a outras terapias de primeira linha e apresentam dor moderada a forte, uma tentativa, por tempo limitado, com opioides deve ser considerada (recomendação e evidência fracas). Deve ser usado também como terceira linha na dor neuropática. O tratamento deve ser realizado dentro de plano terapêutico bem alinhado entre o paciente e a equipe médica (Bruce *et al.*, 2017).

O envelope proteico gp120 impede a metadona e a morfina de promover analgesia em estudos com camundongos. Devido à alta afinidade da buprenorfina pelos receptores opioides, o estudo não demonstrou problema com essa droga. Estudos clínicos são necessários para definir se drogas com alta afinidade pelo receptor como a buprenorfina seria preferível para pacientes sem carga viral suprimida (Bruce *et al.*, 2017).

A IDSA recomenda ainda para as PVHIVs avaliação de desordens cognitivas antes de iniciar terapia com opioide e durante o uso prolongado, com questões sobre recomendação forte e fraco nível de evidência. São achados comuns: perda frequente de memória e sensação de estar mais lentificado para raciocinar, solucionar problemas e dificuldade para fixar a atenção (Bruce *et al.*, 2017).

Há, contudo, críticas às recomendações mais restritivas do CDC, por falta de mais evidências sobre o tema e pelo uso de dados de usuários de opioides e suas complicações como dependência e morte não só de pacientes (usuários com prescrição médica), mas de usuários ilícitos (80%) (Naedeau; Lawhern, 2022).

Uma droga de resgate de início de ação rápida deve ser disponibilizada para o tratamento de escapes de dor. No Brasil, temos apenas a morfina com esse perfil farmacológico e, mais recente e de uso menos disseminado, comprimidos orodisponíveis de fentanil para pacientes oncológicos, para exacerbações transitórias da dor (*breakthrough pain*) (Jara *et al.*, 2018; Teva, 2023; Verma *et al.*, 2004).

Quadro 1 - Apresentação e doses habituais de opioides disponíveis no Brasil

Fármaco	Apresentação	Dose inicial / Intervalo	Titulação**	Observações
Codeína	Comp. 30 e 60 mg Solução oral 3 mg/mL Amp. 2 mL -30 mg/mL (IM, SC)	30 mg Pediatria (> 12 anos): 0,5 a 1 mg/kg. Máx. 60 mg----- 4 a 6 h.	Até 60 mg	Dose máxima diária: 360 mg Efeito é realizado pelo seu metabólito, morfina. Polimorfismo genético CYP2D6: Metabolizadores ultrarrápidos: forte resposta à droga. Metabolizadores pobres: fraca resposta.
Tramadol	Comp. 50 mg Comp. 50 mg (associado a 50 mg de diclofenaco) Comp. 25 mg (associado a 25 mg de diclofenaco) Comp. 37,5 mg (associado a 375 mg de paracetamol) Cáps. R 50 e 100 mg Gotas 100 mg/mL (=40 gts) Supositório 100 mg Amp. 1 ou 2 mL - 50 mg/mL (EV, SC, IM)	25 a 50 mg Pediatria: A partir de 1 ano, 1 a 2 mg/kg. -----4 a 6 h.	Em caso de náuseas e vômitos, aguardar 4 dias para progressão de 50 mg na dose	Inibidor recaptção noradrenalina e serotonina. Metabólito ativo com ação mu opioide fraca, M1. Metabolizadores fracos a ultrarrápidos = variação de resposta. Biodisponibilidade de 90% em doses repetidas. Eliminação renal. 7% removido por HD. Efeitos adversos dos opioides e os relacionados a inibição da recaptção de serotonina: náusea, tontura, liberação do limiar convulsivo.
Tapentadol	Comp. LP 50, 100, 150, 200, 250 mg	50 mg -----12 h	Incrementos de 50 mg/dose a cada 3 dias	Sem metabolização significativa pelo complexo citocromo P450, reduzindo variabilidade interindividual de efeito e interações medicamentosas. Não possui metabólitos ativos.
Morfina	Comp. 10 e 30 mg Comp. LC 30, 60 e 100 mg Sç. oral 10 mg=1 mL= 32 gts. Amp. 10 mg/mL (EV, SC, IM) Amp. 2 mg/ 2mL (EV, SC, IM, peridural) Amp 0,2 mg/mL (intratecal)	5 a 10 mg VO liberação imediata parenteral: +/- 3 mg e titular ----- 4 h. LC: 8 a 12 h.	Dor aguda: a cada 10' até controle da dor. Dor crônica: aumentos até diariamente de até 50-100% da dose	A dose de morfina deve ser titulada até se atingir um equilíbrio favorável entre efeitos adversos e alívio da dor. Indicações restritas em dor não oncológica. Avaliar individualmente a síndrome dolorosa e características do paciente inclusive quanto ao risco de mau uso / adição. Usar baixas doses por tempo limitado. Acompanhamento próximo quanto aos benefícios, efeitos adversos e comportamentos de risco.
Metadona	Comp. 5 mg e 10 mg Amp. 10 mg/mL (SC)	2,5 mg Pediatria: 0,1 mg (max. 5 mg a cada 6 a 8 h.) -----8 h	Incrementos de 5 mg/dia a cada 5 a 7 dias	Meia-vida longa e variável. Variabilidade da taxa de equianalgesia dependente da dose. Potencial interação medicamentosa com múltiplas drogas. Risco de prolongamento do Qti. Considerar ECG inicial para todos e em cada aumento de dose ou associação com outras drogas***.

Continua

Quadro 1 - Apresentação e doses habituais de opioides disponíveis no Brasil

Fármaco	Apresentação	Dose inicial / Intervalo	Titulação	Observações
Oxicodona	Comp. 10, 20 e 40 mg. Comp. 5 mg + 2,5 mg naloxona. Comp. 10 mg + 5 mg naloxona. Comp. 20 mg + 10 mg naloxona	10 mg -----12 h	Incrementos a cada 1 a 2 dias	A apresentação associada à naloxona reduz o risco de constipação.
Buprenorfina	Adesivos (transdérmico): 5 mg (5 mcg/h) 10 mg (10 mcg/h) 20 mg (20 mcg/h)	5 mg -----7 dias	Incrementos de 5 mg a cada 3 a 7 dias	Apresentações de baixas doses, sendo geralmente bem tolerada. Melhor opção em pacientes com insuficiência renal. Evitar o início de novo opioide no intervalo de 24 horas após a suspensão da buprenorfina.
Fentanil Transdérmico (TD)	Adesivos (transdérmico): 12 mcg (12,5 mcg/h) 25 mcg/h 50 mcg/h 100 mcg/h	12 ou 25 mcg/h ou dose calculada para rotação em usuários de outro opioide. Pediatria: a partir de 2 anos, 12 mcg/h -----3 dias	Incrementos de 12 a 25 mcg a cada 3 dias	Para adultos virgens de opioide, eventualmente, pode-se começar a terapêutica com fentanil (TD). As crianças precisam estar em uso de doses >45 mg/dia ou equivalente de outro opioide. 30% menos efeitos adversos que a morfina (sedação, constipação).
Fentanil comp orodispersíveis	100 mcg 200 mcg 400 mcg	100 mcg ----- Aguardar intervalo mínimo de 4h	Não foi possível calcular a dose de resgate a partir da dose de opioide fixo. Deve ser titulada a partir de uma dose inicial de 100 mcg. Repetir uma vez, em 30', caso não tenha alívio da dor	Liberado para >18 anos. Uso em dor irruptiva oncológica (resgate para <i>breakthrough pain</i>) em pacientes já em uso de opioide. Na progressão de doses, aumentar 1 comprimido por vez da mesma dose em uso, até 4 comprimidos de uma vez, dois de cada lado (entre a gengiva e a bochecha, a nível dos molares). Se necessário mais de 4 resgates ao dia, a dose fixa de opioide deve ser aumentada.
Nalbufina	Amp 10 mg/ 1mL (EV, SC, IM)	10 mg----- 3 a 6 horas	Efeito teto: 30 mg. Dose máx: 20 mg Dose máxima diária: 160 mg	Antagonista Mu. Não prescrever outros opioides junto e não usar em usuários crônicos de opioide. Necessita ajuste de dose em insuficiência renal ou hepática.

Continua

Quadro 1 - Apresentação e doses habituais de opioides disponíveis no Brasil -
conclui

Fármaco	Apresentação	Dose inicial / Intervalo	Titulação**	Observações
Meperidina	Amp 100 mg/2 mL	100 mg Pediatría: 2 mg/kg----- 3 a 4 h.		Metabólito neurotóxico efeitos serotoninérgicos com risco de convulsão, especialmente em pacientes com disfunção renal. Ação antitremores no perioperatório. Em relação à morfina, apresenta menor potência, menor tempo de ação e metabólitos mais tóxicos. Sugere-se sua substituição por outro opioide

Qt_i = intervalo Qt do eletrocardiograma.

* A dose inicial em pacientes virgens de opioide deve ser individualizada conforme as condições clínicas do paciente. Em geral, deve ser equivalente a 5 a 10 mg de morfina/ dose ou 20 a 30 mg de morfina/ dia (Dowel *et al.*, 2022). Em pacientes, já em uso de opioide, devem ser utilizados tabelas ou aplicativos para consulta de equipotência e aplicados os conceitos de rotação de opioide.

** As diretrizes para a titulação adequada não foram testadas formalmente em estudos clínicos. A titulação deve ser feita de forma individualizada.

Comp. = comprimido. Sç. oral = solução oral. Cáps. = cápsula. R = apresentação retard. Gts. = gotas. EV = endovenoso. SC = subcutâneo. IM = intramuscular. LC = liberação controlada LP = liberação prolongada. HD = hemodiálise. Obs. Preferir via subcutânea à intramuscular.

Fonte: Botan *et al.*, 2015; Buprenorfina, 2024; Chou *et al.*, 2014; Cloridrato de nalbufina, 2024; Coluzzi *et al.*, 2016; Hospital Sírio-Libanês, 2024; Liew *et al.*, 2021; Machado, 2021; Mosele, Almeida e Hess, 2018; O'Connor *et al.*, 2019; Peechakara *et al.*, 2024; Roulet *et al.*, 2021; Taylor, Singh e Goyal, 2023; Teva, 2023 .

*** Algumas drogas que aumentam o intervalo Qt: amiodarona, quinidina, clorpromazina, haloperidol, droperido, claritromicina, eritromicina, fluconazona, ondasetrona, ADT, fluoxetina, cloroquina, cocaína (Kuehn, 2016).

Quadro 2 - Principais efeitos adversos dos opioides

Efeito adverso	Prevalência	Manejo
Náuseas e vômitos	10 a 40%	Titulação lenta, previne. Tolerância em poucos dias a semanas. Rever diagnósticos diferenciais (HIC, hipercalcemia, uso de Qts, Atbs., reposição de ferro...). Metoclopramida (evidência III B)
Prurido	10 a 20% Maior prevalência com a administração espinal.	Anti-histamínico Antagonista 5 HT3
Constipação (Às vezes, é refratária podendo levar ao abandono da terapia, obstrução intestinal e morte).	22 a 81%	Osmótico / estimulante (evidência IA) Oxicodona/naloxona (evidência IIB) Exercícios Fibras / Líquidos
Depressão respiratória	0,002 a 1,2%	Naloxona (evidência IB) Suporte de vida
Efeitos cardiovasculares (CV)	Aumento de 77% de risco de eventos CV (IAM, IC, AVE)	Priorizar terapia não opioide. Considerar o uso crônico de opioide como fator de risco para doença cardiovascular.
Tolerância (Obs. é mais precoce para efeitos adversos comonáuseas/vômitos e sedação).		Não confundir com dependência. Considerar aumento de dose ou otimização do tratamento não opioide.
Hiperalgisia (Estado caracterizado por hipersensibilidade e perda de analgesia com a progressão de doses).		Descalonar dose. Rodar opioide.
Endocrinopatia Inibe a secreção de ACTH, LH, GH. Sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal leva à deficiência de andrógenos. Aumento de prolactina. Pode causar insuficiência adrenal	- Hipogonadismo: 9-10% (tempo de uso > 5 anos). Risco também relacionado à dose (>120 mg/dia de morfina / MED) - Supressão adrenal: alto risco de complicações pós-operatórias.	Reposição de testosterona. Atenção a pacientes com uso crônico de opioide em pós-operatório, trauma ou outros danos agudos. A supressão adrenal deixa esses indivíduos com resposta endócrino-metabólica ao trauma prejudicada e mais suscetíveis a complicações.
Retenção urinária	4 a 18%. Mais comum no tratamento da dor aguda e com uso espinal.	Evitar a associação de anticolinérgicos SVA
Depressão Imunológica		Buprenorfina tem menos interferência
Sonolência/ sedação Tontura, redução de atenção	É possível que a dor crônica tenha mais impacto na função cognitiva do que o opioide.	Orientação: não ingerir bebidas alcoólicas e não dirigir; evitar, quando possível, outros depressores do SNC (anti-histamínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes); avaliar comorbidades (metástase cerebral, demências, infecção SNC, encefalopatia metabólica); reduzir a dose de opioide se dor bem controlada ou rotação. Metilfenidato Donepezila
Mioclonia		Rotação de opioide Benzodiazepínico / neurolépticos Relaxante muscular

continua

Quadro 2 - Principais efeitos adversos dos opioides - conclui

Efeito adverso	Prevalência	Manejo
Delirium		Rotação de opioides Haloperidol / Benzodiazepínicos
Distúrbios respiratórios do sono	75% - apneia leve a grave central e/ou obstrutiva. (População geral: 3 a 20%)	
Dependência física A partir de 5 a 7 dias de uso. Risco de síndrome de abstinência		Desmame lento de opioide.
Dependência psíquica Cria-se uma conexão comportamental entre analgesia e opioides	3%	
Abuso / mau uso	Atenção primária: 0,6-8% Centros de dor: 8-16%	Educação do paciente e profissionais de saúde.
Adição (desordem do uso de opioide) Comportamento de busca pela droga (legal e ilegal); uso compulsivo; reações abruptas de retirada; fissura.	Atenção primária: 3-26% Centros de dor: 2-14% Abuso ou dependência relacionados à dose: baixa dose (<36 mg/MED) = 0,7% alta dose (>120 mg/MED) = 6,1%	Fazer diagnóstico diferencial com pseudoadição onde a analgesia está insuficiente e o paciente aumenta a demanda (neste caso, otimizar o controle da dor). Psicoterapia.
Overdose	Usuários de altas doses: 1,8%/ano; 12%, fatal	

Atb. = antibiótico; AVE = acidente vascular encefálico; CV = cardiovascular; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca; HIC = hipertensão intracraniana; MED = *Morphine-Equivalent Dose*; Qt = quimioterapia; SVA = sondagem vesical de alívio. Obs. Para todos os casos, se possível, reduzir dose; associar outras drogas sempre que indicado e técnicas não farmacológicas; considerar rotação de via ou droga.

Fonte: Baldini, von Korff e Lin, 2012; Bradshaw e Adler, 2022; Chou *et al.*, 2015; Fallon *et al.*, 2018; Jang Edinoff *et al.*, 2021; Kistemaker *et al.*, 2024; Kraychete *et al.*, 2014; McNicol *et al.*, 2003, Nadeau e Lawhern, 2022; Raphael *et al.*, 2010., Rosen *et al.*, 2019,

A rotação de opioides é indicada frente à não resposta a um opioide, a efeitos adversos incontroláveis, interações medicamentosas indesejáveis, condições financeiras/disponibilidade da droga ou mudança no estado clínico (suspeita de abuso, má absorção intestinal). A referência para o cálculo de equivalência de doses entre as drogas do grupo é feita a partir da morfina oral (fator 1). Deve-se transpor a dose do opioide utilizado para morfina VO e, a seguir, calcular a dose do novo opioide desejado (exemplo, rotação de metadona para oxicodona. Calcula-se, inicialmente, a dose equivalente de morfina que o paciente está usando de metadona e, a partir da dose calculada de morfina, faz-se a conversão para oxicodona). Considerando que os opioides apresentam tolerância cruzada parcial, ao se fazer a conversão pela equipotência de dose, deve-se iniciar a nova

medicação com 25 a 50% da dose calculada. Se a conversão for para metadona, iniciar com 10 a 25% da dose calculada, respeitando o limite de 40 mg/dia. Em um primeiro momento, garante-se o controle da dor com doses de resgate, até que, com ajustes progressivos de dose, consiga-se estabilizar a terapêutica. O Quadro 3 apresenta a equipotência entre as drogas; o Quadro 4, a taxa de conversão de morfina para metadona, conforme a faixa de dose de morfina/dia; e o Quadro 5 mostra a conversão de morfina em fentanil transdérmico (Chou *et al.*, 2014; Fine; Portenoy, 2009; Nilsen *et al.*, 2016).

Tanto no tratamento ambulatorial, quanto em internações hospitalares, deve ser prescrito e orientado o uso de dose de resgate. A dose da medicação de resgate é 10 a 15% da dose diária do opioide. Para drogas de longa duração faz-se o resgate com fentanil orodispersível ou, mais comumente, no nosso meio, morfina. Como exemplo, um paciente em uso de oxicodona 80 mg de 12 em 12 horas (160 mg/dia) deve receber como resgate 16 a 24 mg de oxicodona/dose. Na ausência da apresentação de oxicodona de ação rápida no Brasil, fazendo-se a conversão, deve-se usar em torno de 15 mg de morfina VO (calculando sobre 20 mg de oxicodona) até de 4 em 4 horas em caso de escape de dor (Fine; Portenoy, 2009; Nilsen *et al.*, 2016).

Quadro 3 - Equipotência de opioides

Medicamento	Fator de conversão
Morfina	1
Morfina parenteral	1/3
Codeína	7 a 12
Tramadol	5 a 10
Tapentadol	2,5 a 3
Oxicodona	3/4
Metadona	¼ a 1/3

Referências: Dowel *et al.*, 2022; Nilsen *et al.*, 2016.

Quadro 4 - Conversão de dose morfina-metadona

Dose de morfina / dia	Fator de conversão morfina / metadona
< 30 mg	2:1
30 a 99 mg	4:1
100 a 299 mg	8:1
300 a 499 mg	12:1
500 a 999 mg	15:1
1000 a 1200 mg	20:1
> 1200 mg	Especialista

Fonte: Palat e Chary, 2018.

Quadro 5 - Conversão de dose de morfina para fentanil transdérmico

Dose de morfina por dia (mg)	Dose de fentanil transdérmico (mcg/h)
< 135	25
135 a 224	50
225 a 314	75
314 a 404	100
405 a 494	125
495 a 584	150
585 a 674	175
675 a 764	200
765 a 854	225
855 a 944	250
945 a 1034	275
1035 a 1124	300

Fonte: Fentanila (2024).

Em 1986, a OMS desenvolveu extenso programa denominado “*Cancer Pain and Palliative Care Program*”, com o objetivo de promover estratégias para o controle da dor no câncer por meio de campanhas educacionais, criando estratégias compartilhadas, o desenvolvimento de uma rede de suporte e a publicação de uma diretriz de tratamento da dor no câncer, “*Cancer Pain Relief*”. O objetivo era fazer um protocolo simples, acessível e efetivo. As principais premissas eram (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; *World Health Organization - WHO*, 1986):

- a) Individualização da terapêutica; dose das medicações determinada pela idade, comorbidades, tipo de dor, etc.;
- b) “*by the mouth*” - via oral como via preferencial de administração de fármacos;
- c) “*by the clock*” - uso da medicação em intervalos fixos, regulares, de acordo com a meia-vida da droga;
- d) “*by the ladder*” - a escolha dos fármacos deve ser feita de acordo com a intensidade da dor (Escada Analgésica, FIG. 4);
- e) tratamento sistemático dos efeitos adversos da terapêutica;
- f) acompanhamento próximo do paciente – monitorização cuidadosa do plano medicamentoso com adequado equilíbrio de efetividade e efeitos adversos dos opioides. Consultas regulares para monitorização de aderência, eficácia da droga, ganhos funcionais, efeitos adversos, comportamentos aberrantes relacionados às drogas prescritas (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Fitzgibbon, 2019):
- g) tratamento sistemático dos efeitos adversos;
- h) manejo do sono;

- i) acompanhamento próximo do paciente;
- j) uso de adjuvantes (esteroides, anticonvulsivantes, antidepressivos, antagonistas NMDA, anestésicos locais, bifosfonados, capsaicina, radiofármacos, canabinoides entre outros (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Landin, 2011));
- k) e suporte psicológico.

A diretriz traz a escada analgésica com três degraus com a mesma proposta de ser de fácil e amplo uso, especialmente para não especialistas. Cada degrau é dedicado a um nível de dor e com uma proposta de medicações para tal. Assim, o primeiro degrau norteia o tratamento da dor leve com analgésicos comuns (paracetamol e AINEs; no nosso meio, também a dipirona); o segundo degrau é dedicado à dor de intensidade moderada e os fármacos representantes são os opioides fracos (codeína e tramadol), podendo manter os analgésicos comuns; finalmente, para dor intensa, o terceiro degrau substitui os opioides fracos pelos fortes (morfina, metadona, buprenorfina, fentanil e oxicodona), podendo manter os analgésicos comuns. Em qualquer nível, sempre indicado, acrescentam-se adjuvantes (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Crush *et al.*, 2022; Landin, 2011; WHO, 1986).

A diretriz da OMS teve grande impacto, aumentando sobremaneira a disponibilidade e as prescrições de opioides mundo afora. A efetividade da escada analgésica foi amplamente testada e mostrou-se validada para o controle da dor em 70-90% dos pacientes (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Landin, 2011; Yang *et al.*, 2020). Diminui tempo de internação e melhora qualidade de vida (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023). Contudo, é necessário ter conhecimento suficiente de pelo menos uma droga de cada grupo para adequada prescrição, titulação e manejo dos efeitos adversos, do contrário, não se consegue a redução dos encaminhamentos para os serviços especializados (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023).

Figura 4 - Escada analgésica da OMS



Fonte: adaptado de: WHO, 1986.

Diversas modificações foram propostas ao longo dos anos que se seguiram. Uma delas é a possibilidade de uso bidirecional da escada que seria útil para dor aguda. Assim, no pós-operatório de uma grande cirurgia faz-se a prescrição com drogas de terceiro degrau e descalona nos dias subsequentes (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Crush *et al.*, 2022).

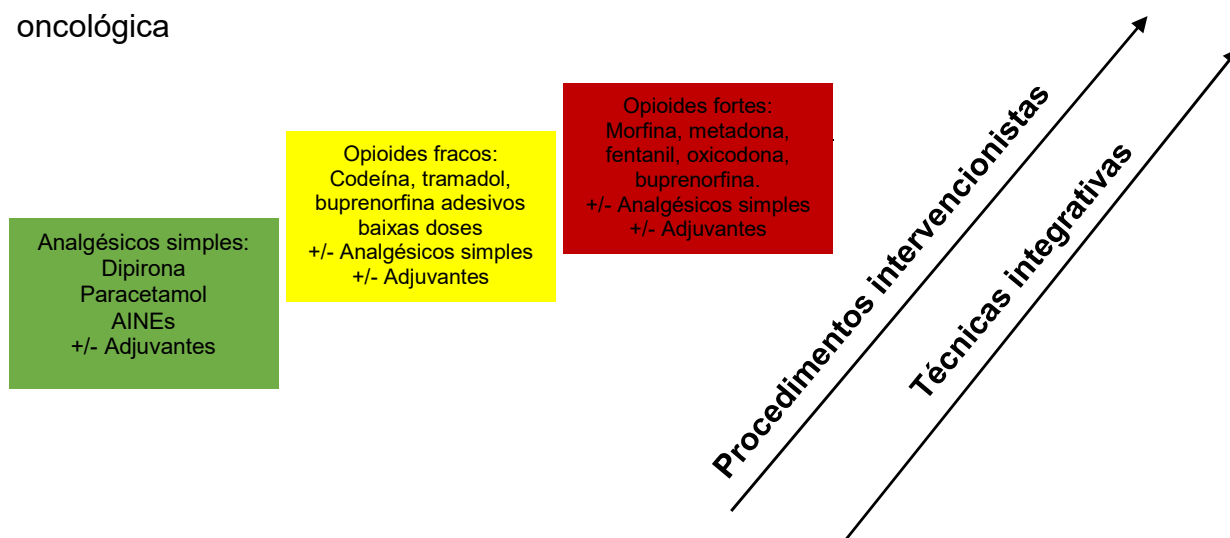
Outra modificação é a proposta de suprimir o segundo degrau, tratando os pacientes com dor moderada com baixas doses de opioide forte, como exemplo, morfina 30 mg/dia (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Fitzgibbon, 2019; Landín, 2011; WHO, 2018). Essa estratégia parece mais eficaz, segura e com drogas com mais evidência científica para o seu uso (Crush *et al.*, 2022).

Contudo, a maior crítica à escada é não incluir técnicas não farmacológicas, abrangendo bloqueios anestésicos. Logo surgiu a ideia de um quarto degrau para os procedimentos invasivos e, mais tarde, incluindo também outras técnicas não farmacológicas (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Yang *et al.*, 2020).

Outro ponto crítico é a não aplicabilidade à dor crônica não oncológica de forma geral. Em diversas síndromes, como a fibromialgia, os opioides fortes não teriam indicação, sendo pouco efetivos e com elevados riscos. As diretrizes para a dor neuropática também têm um fluxograma especial (vide item 2.4.2.1). Assim, o ideal

é direcionar o tratamento pelo mecanismo de dor (Anekar; Hendrix; Cascella, 2023; Crush *et al.*, 2022). A inobservância a esses riscos e o inapropriado uso da escada na dor crônica não oncológica são a base da crise do opioide nos Estados Unidos e em outros países (Crush *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2020). Propostas de inclusão de técnicas intervencionistas e outras não farmacológicas são, de forma especial, comuns para esse grupo de pacientes, a fim de otimizar o controle da dor e reduzir o uso de opioides. Assim, por exemplo, em uma escada de quatro degraus, há uma mudança de posição das clássicas propostas de um quarto degrau para os procedimentos invasivos que passa para o terceiro degrau, colocando como último plano (quarto degrau) os opioides fortes. As terapias integrativas entram em qualquer degrau associando-se ao tratamento medicamentoso (Yang *et al.*, 2020). Se considerá-las como técnicas integrativas/complementares, podem entrar em qualquer nível da escada (Landín, 2011) (FIG. 5).

Figura 5 - Escada da OMS modificada para o tratamento da dor crônica não oncológica



Fonte: Construída baseada em: Landín, 2011; Yang *et al.*, 2020. .

Para o tratamento da dor neuropática, os antidepressivos tricíclicos (ADT), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN) e anticonvulsivantes ligantes da subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio (gabapentinoides) são drogas de primeira linha (vide item 2.4.2.1) (Finnerup *et al.*, 2015; Kela *et al.*, 2021).

A duloxetine entra, de forma controversa e restrita, em alguns protocolos de tratamento de dor nociceptiva, especialmente no tratamento de osteoartrite em dores mais difusas (sensibilização central) e na falta de resposta a AINEs sistêmicos e tópicos (primeira linha), paracetamol e tramadol (controverso), injeção IA de ácido hialurônico (controverso) e de corticoide, além das medidas não farmacológicas padrão-ouro do tratamento (exercício físico, perda de peso e outras) (Ferreira *et al.*, 2023; Kolasinski, 2020; Richard; Driban; Mcalindon, 2023). De forma semelhante, na dose de 60 mg tem algum espaço em lombalgia crônica (Birkinshaw *et al.*, 2003; Ferreira *et al.*, 2023; Nunes Filho *et al.*, 2024). Na síndrome miofascial, amitriptilina (AMT) em doses de 20 a 100 mg pode trazer significativo benefício (Galasso *et al.*, 2020), especialmente se houver distúrbios do sono e do humor associados, e a duloxetine também como uma opção principalmente quando distúrbios do humor ou hiperalgesia estão presentes (Lam *et al.*, 2024).

No tratamento da dor nociplástica, as drogas adjuvantes também têm importância. Nas cefaleias primárias, a amitriptilina é droga de primeira linha para cefaleia tipo tensão crônica e no tratamento profilático da migrânea (Eigenbrodt *et al.*, 2021; Ferreira *et al.*, 2023). Os ADTs podem ser úteis no tratamento da síndrome do intestino irritável. Na disfunção temporomandibular sem resposta ao tratamento não farmacológico, os anti-inflamatórios e relaxantes musculares (incluindo os benzodiazepínicos) são fármacos consagrados (DAMMLING, C.; ABRAMOWICZ, S.; KINARD, B, 2022). Ainda que controverso, e, especialmente, se se associam depressão, ansiedade e distúrbios do sono, os gabapentinóides; ADT (mais estudado; dose de 25 a 50 mg de AMT, nortriptilina ou desipramina); os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS); e os ISRSN (em analogia à eficácia da duloxetine no tratamento de outras síndromes dolorosas), podem ser úteis. (Minervini *et al.*, 2024). Nenhum antidepressivo, entretanto, mostrou-se efetivo no tratamento da dispepsia (Ferreira *et al.*, 2023).

Na fibromialgia, as intervenções não farmacológicas têm especial importância. Terapias psicológicas, em especial TCC, psicoeducação, exercícios físicos (treino de força, exercícios aquáticos, *tai chi*, *qi gong*, *Yoga* e, em especial, exercícios aeróbicos supervisionados e de progressão gradual), acupuntura, liberação miofascial, laserterapia, intervenções dietéticas, entre outras, formam a base do

tratamento. Há muita limitação quanto ao tratamento medicamentoso, não demonstrando boa resposta os opioides (salvo tramadol, que pode ser indicado nas exacerbações), os AINEs e os analgésicos comuns. Os ISRSN, em especial a duloxetina, podem ser úteis, principalmente para o tratamento de fadiga (controverso) (Smith; Brachen; Smith, 2011), depressão e hiperalgesia; os ADTs para fadiga, dor, distúrbios do sono e hiperalgesia e os gabapentinoides (em especial pregabalina - 300 a 600 mg/dia), para fadiga e distúrbios do sono (Jones *et al.*, 2024; Sarzi-Puttini *et al.*, 2020; Siracusa *et al.* 2021; Smith; Brachen; Smith, 2011). Pregabalina e duloxetina são aprovados pela FDA para fibromialgia (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

Em estudo comparativo entre pregabalina e duloxetina para fibromialgia, a duloxetina parece superior para o alívio da dor (Bidari *et al.*, 2019), assim como no *Number needed to treat* (NNT) apresentado em outros estudos é mais favorável a duloxetina em relação à pregabalina (Smith; Brachen; Smith, 2011). Os ADTs parecem ser mais efetivos, entretanto, possivelmente por melhor perfil de segurança, a duloxetina é mais indicada (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

A duloxetina pode reduzir o nível de dor em doentes com fibromialgia com pequeno incremento de benefício e sem impacto em outros sintomas como fadiga, segundo alguns autores (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020). Em alguns doentes a utilização desses ISRSNs pode levar a eventos adversos, tais como náusea e sonolência. A minoria dos doentes com fibromialgia medicados com duloxetina apresenta alívio sintomático sem qualquer evento adverso associado (Welsch *et al.*, 2020). A taxa de abandono dos estudos por efeitos adversos à droga e não benefício fica em torno de 25% (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020). Ao longo do tratamento clínico, mais de 50% dos pacientes fibromiálgicos abandonam a duloxetina. Taxas maiores de abandono são vistas com outros adjuvantes, como ciclobenzaprina (90%), gabapentina (70%), pregabalina (65%) e tramadol (80%) (Yifei; Chulin; Mei, 2016).

Os antidepressivos estão bem indicados em a grande parcela dos pacientes com dor crônica, que são os comórbidos com depressão. Para estes, os ISRS são também uma boa opção (1ª linha). Têm indicação também bem estabelecida no tratamento das dores neuropáticas (Ferreira *et al.*, 2023). Para outras indicações em dor crônica

têm, em geral, uso “*off-label*”. Os efeitos adversos são vários e os benefícios podem ser apreciados em qualidade de vida, dor, sono, estresse psicológico. É preciso avaliar caso a caso a relação risco-benefício (Ferreira *et al.*, 2023; NICE, 2021).

Os corticoides têm limitadas indicações no tratamento da dor crônica, podendo ser usados como terapia suplementar em algumas situações (Knezevick, 2018). Uma variedade de complicações está associada a: supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, insuficiência adrenal, síndrome de Cushing, hiperglicemia, osteoporose, doenças infecciosas e imunológicas, distúrbios psiquiátricos (delírio, depressão, ansiedade e psicose) e oculares (Benzon *et al.*, 2024; Lee; Moon, 2021), insônia, fraqueza de musculatura proximal (menos pronunciada com prednisona) e efeitos gastrointestinais (Vivey, 2010), lesão de pele, neuropatia periférica, mucosite, necrose asséptica de cabeça de fêmur (Fallon *et al.*, 2018), tromboembolismo venoso, fratura e aumento da pressão arterial (Dvorin; Ebell, 2020).

Os corticoides devem ser usados na menor dose e pelo menor tempo. Quando usados por mais de duas semanas, a retirada deve ser gradativa. A dexametasona é o mais usado devido à sua alta potência, longa meia-vida (pode ser prescrita em dose única pela manhã) e menor efeito mineralocorticoide (Vivey, 2010; Zajaczkowska *et al.*, 2019).

Pode ser usado nas crises de gota (Dvorin; Ebell, 2020), na síndrome dolorosa complexa regional em pacientes em fase inicial (inflamatória) da síndrome (regime pouco definido quanto droga, dose e duração - van Den Berg *et al.*, 2022). Também pode ser utilizado por curto tempo na prevenção da cefaleia em salvas até que se ajuste a dose de drogas como o verapamil, reduzindo o número de ataques (Obermann *et al.*, 2001), e nas artrites com dor residual, como adjuvante em tratamentos combinados modificadores de doença (McWilliams *et al.*, 2022). Mas, não tem mais espaço em condições previamente usadas, como lombalgia com ou sem radiculopatia (Dvorin; Ebell, 2020; NICE, 2016).

Em pacientes em cuidados paliativos, tem boa indicação em compressão medular por tumor/lesão metastática, aumento da pressão intracraniana e obstrução intestinal. Outros efeitos com menos evidência de uso isoladamente para o controle

de algum deles são: estimulador de apetite (e ganho de peso), controle de náuseas e tratamento da fadiga (Vivey, 2010). Tem também seu uso difundido para o tratamento de dor óssea oncológica baseado em opinião de experts (Zajaczkowska *et al.*, 2019).

Os corticoides de depósito são úteis em alguns bloqueios, como peridural para hérnia de disco, estenose de canal, dor discogênica axial e síndrome pós-laminectomia (Manchikanti *et al.*, 2021); no bloqueio do nervo occipital para cefaleia em salvas; bloqueio dos nervos ilioinguinal, ilioipogástrico e genitofemoral para dor persistente pós-herniorrafia inguinal; neuroma de Morton (Benzon *et al.*, 2024); e nas dores intra-articular, especialmente na osteoartrite de joelho (Knezevic, 2018).

2.3 Dor neuropática

Dor neuropática é uma descrição clínica e não um diagnóstico, o qual requer uma lesão ou doença demonstrável que satisfaça o critério diagnóstico neurológico estabelecido. O termo lesão é comumente usado quando a investigação diagnóstica (ex., imagem, testes neurofisiológicos, biópsias e testes laboratoriais) revela anormalidades ou quando há traumatismo evidente. O termo doença é usado quando a causa subjacente da lesão é conhecida (ex.: acidente vascular encefálico, vasculite, diabetes *mellitus*, anormalidade genética). Somatossensorial refere-se a informações sobre o organismo por si, incluindo órgãos viscerais em vez de informações sobre o mundo externo (ex. visão, olfação, audição) (IASP, 2017).

É heterogênea em etiologia, fisiopatologia e apresentação clínica (Wiffen *et al.*, 2020). Sua fisiopatologia envolve uma constelação de diferentes mecanismos que se estendem da periferia ao SNC, abrangendo a medula espinhal, cérebro e sistema modulatório descendente (Cohen; Mao, 2014; Verma; Estanislao; Simpson, 2005).

É caracterizada por dor na ausência de estímulo nódico ou dor exagerada causada por estímulo leve ou moderado. Pode ser espontânea (contínua ou paroxística) ou evocada por estímulo sensorial (alodinia mecânica dinâmica, dor evocada, por exemplo, ao passar um pincel na área acometida) (Wiffen *et al.*, 2020).

A dor neuropática está presente em 15 a 25% dos pacientes com dor crônica e em torno de 8% da população (Cohen; Mao, 2014; Wiffen *et al.*, 2020). Seu impacto negativo sobre a qualidade de vida é considerado superior ao da dor nociceptiva (Cohen; Mao, 2014), sendo comparada à da depressão, da doença arterial coronariana, infarto do miocárdio recente ou diabetes *mellitus* mal controlado (Martins; Marson, 2024). Constitui 25 a 50% das consultas de um serviço de dor (Verma; Estanislao; Simpson, 2005).

2.3.1 Diagnóstico da dor neuropática

O diagnóstico da dor neuropática é essencialmente clínico. Fundamenta-se na história clínica do paciente, nos sintomas descritos e no exame físico. Geralmente não é necessário exames laboratoriais ou de imagem (Finnerup *et al.*, 2016). São apresentações comuns: dor espontânea contínua ou episódica em queimação ou “cortando”, hiperalgesia (resposta exagerada a um estímulo doloroso) e alodinia (resposta dolorosa a um estímulo normalmente não doloroso) (Huan-Jun *et al.*, 2021; NHS GGC, 2023).

Embora haja casos de dor neuropática de mais fácil identificação, como a neuralgia pós-herpética, outros menos evidentes podem trazer dificuldades diagnósticas. Instrumentos específicos para avaliação da dor neuropática permitem a identificação desse tipo de dor de forma simples e rápida (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016).

Alguns instrumentos diagnósticos estão disponíveis e muitos deles validados em português no Brasil como importantes ferramentas para auxiliar na detecção dessa entidade (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale - LANSS; Douleur Neuropathique en 4 Questions - DN4; Neuropathic Pain Symptom Inventory - NPSI; Neuropathic Pain Questionnaire - NPQ e painDETECT*) (Dias, 2019; do Rio *et al.*, 2022; Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016).

Entre os questionários para avaliação de dor neuropática de uso comum, incluindo para avaliação de NP-HIV (Scott *et al.*, 2020), a versão original francesa do DN4 (Kaie *et al.*, 2025) e o *Neuropathic Pain Questionnaire* têm o maior número de propriedades de mensuração satisfatórias (Mathieson *et al.*, 2015). A versão em

português foi a mais satisfatória entre as versões não francesas no quesito nível de evidência para a validade de construto, consistência interna e confiabilidade (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016).

O sistema de escalonamento de suspeição diagnóstica é uma ferramenta bastante oportuna para o diagnóstico da dor neuropática pelo médico especialista e pelo generalista, considerando especialmente a avaliação clínica, como descrito a seguir (Finnerup *et al.*, 2016; Huan-Jun *et al.*, 2021; NHS GGC, 2023):

a) História clínica

Apenas com a história já é possível fazer um possível diagnóstico de dor neuropática ou praticamente excluir. Duas questões devem ser respondidas:

1. Há história de doença ou lesão neurológica relevantes?
2. Há distribuição da dor neuroanatomicamente plausível?

No caso de pacientes com HIV não tratados ou em uso de antirretrovirais de maior potencial neurotóxico, o primeiro critério está preenchido. Se essas respostas são positivas, trata-se de possível dor neuropática. A seguir, o exame físico é realizado à procura de achados que tornem a suspeita provável.

b) Exame físico

O mais importante no exame físico é a pesquisa de sinais neurológicos na área de dor neuroanatomicamente plausível que o paciente apresenta. Tais achados podem ser (sinais) negativos, isto é, diminuição da sensibilidade na área em questão em relação ao exame da região contralateral, ou positivos, como alodinia e hiperalgesia. Estando essas alterações presentes, considera-se provável dor neuropática, um índice de suspeição suficiente para autorizar o início de tratamento específico para dor neuropática. Em alguns casos, entretanto, os sinais sensoriais podem ser difíceis de serem encontrados. Nesses casos, mantém-se a classificação de provável dor neuropática caso testes diagnósticos confirmem a lesão ou a doença sobre o sistema somatossensorial (Finnerup *et al.*, 2016)

Estímulos sensorial mecânico e de dor podem ser avaliados por monofilamentos de von Frey. A resposta a estímulos vibratórios é avaliada com o auxílio do diapasão. O algômetro de pressão avalia a sensibilidade à dor. A pesquisa de sensibilidade ao estímulo térmico frio pode ser realizada com hastes de metal (o próprio diapasão ou martelinho quando em ambientes frios). Os monofilamentos também podem ser utilizados para estímulos repetitivos rápidos em intensidade fixa na procura do fenômeno de somação temporal (aumento da sensibilidade da dor com os estímulos seriados), o que reflete a facilitação da dor no processo de sensibilização central (Fillingim *et al.*, 2016).

c) Testes confirmatórios

O diagnóstico é geralmente clínico. Alguns testes podem ser usados em casos de dúvidas diagnósticas.

Quando positivos, classifica os pacientes com “provável dor neuropática” na avaliação clínica em “dor neuropática definitiva”.

A eletroneuromiografia tem sua principal indicação no diagnóstico topográfico, etiológico e prognóstico das afecções do SNP. O estudo eletroneuromiográfico é um método sensível e de elevada especificidade para o diagnóstico das polineuropatias, sendo o único método funcional e o de menor potencial invasivo (Cruz *et al.*, 2021).

Embora a eletroneuromiografia não permita identificar a etiologia específica em muitos casos, possibilita definir possibilidades ou afastar causas improváveis. Permite, ainda, com o auxílio de informações adicionais (história clínica, dosagens no sangue, urina, líquido cefalorraquidiano ou até de biópsias dos nervos), chegar-se muito próximo da etiologia ou efetivamente defini-la. Eventualmente, numa pequena proporção dos casos, pode não evidenciar alterações em algumas formas de polineuropatias dolorosas, especialmente as que comprometam fibras nervosas de pequeno calibre (Cruz *et al.*, 2021).

A biópsia de pele permite examinar quantitativamente a inervação cutânea. A densidade de fibras nervosas epidérmicas é técnica-padrão para neuropatias periféricas de fibras finas, embora alguns estudos mais recentes não demonstrem

correlação da densidade de fibras com dor neuropática. Entretanto, para polineuropatia dolorosa associada ao HIV, foi demonstrada boa correlação (Fillingim *et al.*, 2016).

2.4 Dor no paciente vivendo com HIV/AIDS

Dor crônica é um dos problemas mais comuns em PVHIV, sendo o segundo sintoma mais comum em ambulatórios de tratamento do HIV. Acompanha importante morbidade psíquica e funcional, mesmo na ausência de complicações da doença avançada (Bruce *et al.*, 2017; Parker; Stein; Jelsma, 2014). Diversos eventos decorrentes da infecção pelo HIV deixam o paciente mais suscetível a desenvolver quadros algícos. A ativação das vias inflamatórias na periferia pode também alterar a sinalização aferente nociceptiva, levando à hipersensibilidade e às síndromes dolorosas (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

Em 1994, a IASP formou uma força tarefa em dor em PVHIV, reconhecendo a necessidade de disseminar informação sobre o tema frente à alta prevalência e subtratamento (Parker; Stein; Jelsma, 2014). Pacientes infectados pelo HIV apresentam múltiplas condições relacionadas à infecção, aumentando o risco de desordens dolorosas. A prevalência estimada de dor nesses pacientes varia de 25 a 90% (Aouizerat *et al.*, 2010; Bruce *et al.*, 2017 Harding *et al.*, 2015; Krashin; Merrill; Trescot, 2012; Miaskowski *et al.*, 2011; Merlin *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2009; Parker; Stein; Jelsma, 2014), sendo mais elevada nos estágios mais avançados da doença (Krashin; Merrill; Trescot, 2012). É uma das complicações mais comuns do HIV e está significativamente associada a incapacidade, desemprego e perda de qualidade de vida (Huan-Jun *et al.*, 2021).

A avaliação de prevalência de dor varia entre os estudos desde a presença de dor pontualmente no momento da entrevista e a dor persistente nos últimos três ou seis meses (Parker; Stein; Jelsma, 2014). Grande estudo americano (HIV Cost and Services Utilization Study - HCSUS) (Dobalian; Tsao; Duncan, 2004) demonstrou que 67% dos pacientes sentiram pelo menos alguma dor na semana precedente ao inquérito. Estudo italiano evidenciou que 60,8% das pessoas vivendo com HIV/AIDS tinham alguma queixa algíca (Del Borgo, 2001). Resultado semelhante, 61,9% de

incidência de dor, foi demonstrado por Merlin *et al.* (2012) em estudo com PVHIV ambulatorial. Dor nas pernas é a segunda queixa mais comum de dor nesses pacientes, perdendo apenas para dor de cabeça, seguindo dor na coluna e dor abdominal (Del Borgo, 2001; Miaskowski *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2009).

Miraskowski *et al.* (2011) encontraram incidência de 91,2% de dor em pacientes indigentes infectados pelo HIV; 53,7% destes a classificaram como forte. A intensidade da dor, entretanto, é subestimada pelos médicos que os assistem (Krashin; Merrill; Trescot, 2012). Provavelmente, o diagnóstico e o início precoce do tratamento reduziriam a prevalência de dor nesses pacientes (Merlin *et al.*, 2021).

As condições álgicas nos pacientes com HIV podem ser divididas em quatro grandes categorias: (De Sousa, 2016; Krashin; Merrill; Trescot, 2012; Parker; Stein; Jelsma, 2014).

- a) Dor diretamente relacionada ao HIV por acometimento direto do vírus no sistema nervoso central ou periférico.
- b) Relacionada à imunossupressão e às conseqüentes infecções oportunistas e sarcoma de Kaposi.
- c) Dor secundária ao tratamento para o HIV. A dor neuropática relacionada à TARV é o principal exemplo.
- d) Dor não relacionada ao HIV, como, por exemplo, lombalgia mecânica.

Classificando-se a dor relacionada ao HIV em neuropática e não neuropática, tem-se como exemplo a neuropatia associada ao HIV e à TARV como neuropática e como não neuropática, dores nociceptivas relacionadas à lesão tecidual resultante de inflamação (ex., respostas autoimunes), infecção (bactérias, tuberculose, outros vírus) ou neoplasia (linfoma, sarcoma) (Bruce *et al.*, 2017; Huan-Jun *et al.*, 2021).

Dores não diretamente relacionadas ao HIV são comuns em PVIV. Entre as nociceptivas, as musculoesqueléticas, especialmente lombalgia crônica não específica e osteoartrite, são prevalentes (Bruce *et al.*, 2017).

São necessários ainda mais estudos para melhor se definir a prevalência da dor no HIV, especialmente na moderna era das HAARTs. Melhor conhecimento fenotípico

desses pacientes, usando questionários de dor e QST. Essa fenotipagem pode identificar mecanismos subjacentes da dor e ajudar a estratégias de prevenção e terapias mais individualizadas. Atualmente, existem estudos em andamento analisando o fenótipo de dor neuropática associada ao HIV. Tais estudos devem se estender a outros tipos de dor comuns nesses pacientes, como dores de cabeça (Merlin *et al.*, 2021).

O fato é que a dor crônica é uma condição comum que afeta negativamente a qualidade de vida das PVHIV, podendo levar à redução de adesão ao uso de TARV, perda no seguimento ambulatorial, redução de êxito de supressão viral, perda funcional, depressão e aumento do risco de suicídio (Merlin *et al.*, 2021).

O primeiro passo para o adequado tratamento da dor é a avaliação ativa (Bruce *et al.*, 2017; Merlin *et al.*, 2021). A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) recomenda que todas as PVHIVs sejam rotineiramente questionadas quanto à dor crônica com, pelo menos, as seguintes questões-padrão:

- a) Quanto de dor corporal o(a) senhor(a) teve na última semana (nenhuma, muito pouca, pouca, moderada, intensa e muito intensa);
- b) o(a) senhor(a) tem dor que vem durando mais de três meses? (baixa qualidade de evidência/ forte recomendação).

Dor de moderada a maior intensidade na última semana combinada com duração de mais de três meses pode ser considerada resultado positivo de triagem (Bruce *et al.*, 2017).

A triagem regular para dor crônica nos pacientes com HIV é fundamental, tendo em vista a alta prevalência de dor crônica nessa população e a deterioração dos pacientes com dor crônica enquanto aguardam por tratamento, incluindo escalonamento da dor e da depressão e queda de qualidade de vida relacionada à saúde (IASP, 2022). Os próprios pacientes concordam que a dor deve ser um dos principais resultados a ser avaliado e abordado (Merlin *et al.*, 2021).

Para os pacientes com resultado positivo na triagem para dor crônica, a IDSA recomenda para avaliação inicial a abordagem biopsicossocial, incluindo questões

de ordem sensorial-discriminativa (início, duração, intensidade, características, fatores de exacerbação e alívio, tratamentos presentes e passados, fatores associados) e o impacto da dor nas funções física e psíquica. O exame físico, a avaliação psicossocial e a investigação diagnóstica completam a análise, permitindo determinar a potencial causa da dor. Instrumentos de avaliação como o Inventário Breve de Dor podem ser úteis nesse processo (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.1 Dor neuropática no paciente vivendo com HIV/AIDS

As neuropatias periféricas foram reconhecidas precocemente na epidemia de AIDS (Lipkin *et al.*, 1985). Existem diversas síndromes neuropáticas que podem acometer o paciente com HIV, causadas por diferentes etiologias. Podem ser classificadas em, primariamente, axonais ou desmielinizantes. A apresentação mais comum é na forma de neuropatia periférica simétrica distal, prevalecendo o envolvimento de pequenas fibras sensitivas, dependentes do tamanho do axônio e, por isso, mais frequentes nas extremidades dos membros inferiores (Bruce *et al.*, 2017; Diaz *et al.*, 2021; Ferrari *et al.*, 2006; Kolson; González-Scarano, 2010; So *et al.*, 1988). Do ponto de vista etiológico, dois subtipos são identificados: um primariamente associado à infecção pelo HIV (polineuropatia simétrica distal associada ao HIV – PNSD-HIV) e neuropatia associada à neurotoxicidade pelos antirretrovirais (neuropatia tóxica por antirretrovirais) (Bruce *et al.*, 2017; Raicher *et al.*, 2022), clinicamente indistinguíveis (Bruce *et al.*, 2017).

A neuropatia periférica (NP) é a complicação neurológica mais frequente nos pacientes vivendo com HIV, apresentando-se mais comumente na forma de polineuropatia simétrica distal (PNSD) (Aly; Masocha, 2020; Estanislao *et al.*, 2004; Tagliati M, 1999; Verma *et al.*, 2004). Essa forma de NP tem instalação mais precoce e é considerada a mais dolorosa (Lichtenstein *et al.*, 2005). A NP tem prevalência variável na literatura de 9% até taxas mais elevadas (Nair *et al.*, 2009; Simpson *et al.*, 2006); de 32% dos pacientes (Schifitto *et al.*, 2002) a 67% (Gonzalez-Duarte; Cikurel; Simpson, 2007). Essa prevalência depende: dos critérios diagnósticos utilizados, por exemplo, se é utilizada também a eletroneurografia para o diagnóstico ou apenas achados clínicos; dos critérios de exclusão; do momento do estudo da era pré-TARV até mais recente, com o uso de drogas com menor

potencial neurotóxico; da população de pacientes estudada; AIDS; doença mais avançada; PVHIV na comunidade, etc. (Schifitto *et al.*, 2002).

Embora a incidência de PNSD relacionada ao HIV tenha diminuído devido ao melhor controle da doença, a incidência de neuropatia tóxica relacionada ao HIV teve aumento no final das décadas de 1990 e de 2000, devido à neurotoxicidade pela TARV (Verma; Estanislao; Simpson, 2005). Na era pré-HAART (1996), a PNSD era comum, com incidência aumentada entre 1992 e 1995 (Schifitto *et al.*, 2002). Acometia em torno de 30 a 35 % dos pacientes (Cherry *et al.*, 2006; So *et al.*, 1988). No estudo de So *et al.* (1988), a neuropatia relacionada ao vírus se apresentava a partir de cinco meses de AIDS manifesta (linfadenopatia ou outros marcadores de AIDS). Comparado aos pacientes sem neuropatia, aqueles tiveram maior perda de peso e maior incidência de demência clínica (So *et al.*, 1988). Na era da TARV altamente ativa, a prevalência de neuropatias no paciente com HIV caiu para 10 a 20%, com prevalência ainda menor, atualmente, com o uso de ARVs de menor neurotoxicidade (Valcour *et al.*, 2009). Alguns autores sugerem a concomitância de anormalidades neurológicas periféricas e centrais no HIV (Bacellar *et al.*, 1994), provavelmente por uma via patogênica comum envolvendo a ação de citocinas entre demência, mielopatia e PNSD.

São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de polineuropatia sensitiva no paciente com HIV: estados avançados da doença e mau controle (baixo número de linfócitos LTCD4+ - Bacellar *et al.*, 1994; Tagliati *et al.*, 1999 - e/ou alta carga viral) (Schifitto *et al.*, 2002; Verma; Estanislao; Simpson, 2005). Em trabalho publicado em 1995, Simpson e Tagliati demonstraram que pacientes com carga (ácido ribonucleico - RNA) viral >10.000 cópias/mL têm risco duas a três vezes mais alto de desenvolver polineuropatia quando comparados aos com carga viral <500 cópias/mL.

Em coorte prospectiva com 166 participantes mais de 2/3 dos pacientes diagnosticados com PNSD apresentavam contagem de LTCD4+ <100 (Lichtenstein *et al.* 2005; Tagliati *et al.*, 1999). Em coorte retrospectiva com 2.515 pacientes, demonstraram contagem de LTCD4+ (nadir) <50 células/mm³ (aOR, 1.64), entre 50 e 199 (aOR, 1.40) e carga viral >10.000 cópias/mL na primeira medida (aOR, 1.44)

como fatores de risco para PNSD com seus respectivos OR ajustados por análise de regressão logística (aOR) (Lichtenstein *et al.*, 2005). Outros estudos também evidenciaram significativa associação entre a carga viral e a gravidade da PNSD (Bruce *et al.*, 2017). Já Morgello *et al.* (2004) não demonstraram ter a carga viral um forte valor preditivo para o risco de desenvolvimento de polineuropatia sensitiva.

Mais controverso (Schifitto *et al.*, 2002; Verma; Estanislao; Simpson, 2005), o sexo masculino parece ser um fator de risco para PNSD, diferindo, por exemplo, dos achados de Malvar *et al* que encontraram o sexo feminino como fator de risco. No estudo de coorte *Manhattan HIV Brain Bank* (Morgello *et al.*, 2004), 58% dos homens desenvolveram PNSD em relação a 37% das mulheres. Lichtenstein *et al.* (2005) indicam também a lipodistrofia como um marcador de risco para desenvolver NP, além da idade (Tagliati *et al.*, 1999; Kamerman; Wadley; Cherry, 2012; Diaz *et al.*, 2021) e da raça, >40 anos (aOR, 1.17) (Lichstestein *et al.*, 2005) / (OR = 2.87, 95% CI = 1.27, 6.49) (Cherry *et al.*, 2006) e brancos (aOR, 1.33). Em um estudo epidemiológico em PVHIV em TARV, a idade igual ou acima de 50 anos foi um fator de risco para o desenvolvimento de parestesia (Silveberg, M.J. *et al.*, 2009). Diaz *et al* observaram o maior risco de idosos com HIV e parestesia desenvolverem polineuropatia sensorial e o maior risco de queda. Por se tratar de neuropatia dependente do comprimento do axônio, a altura também seria um fator de risco (Kamerman; Wadley; Cherry, 2012).

Doenças concomitantes como diabetes *mellitus*, alcoolismo, deficiência de vitamina B ou tiamina (mais comum em pacientes desnutridos, como os portadores de doença avançada) e coinfeção pelo vírus da hepatite C aumentam a chance de desenvolvimento de neuropatia sensitiva periférica e são diagnósticos diferenciais (Tagliati *et al.*, 1999; Kamerman; Wadley; Cherry, 2012).

Outros fatores de risco para NP associada ao HIV descritos são: perda de peso, níveis alterados de hemoglobina (Tagliati *et al.*, 1999) e albumina (Lichtenstein *et al.*, 2005; So *et al.*, 1988; Verma; Estanislao; Simpson, 2005) e desordens do humor (Schifitto *et al.*, 2002). Malvar *et al* encontraram desordem do uso de opioide em algum momento da vida e depressão maior como fatores de risco para NP-HIV, reforçando o fato da dor neuropática no paciente com neuropatia periférica ser

altamente influenciado por fatores neuropsiquiátricos. Ressalta-se ainda que 21% dos pacientes infectados pelo HIV desconhecem serem portadores do vírus, levando ao retardo do tratamento e progressão da doença (Desai *et al.*, 2020).

Os antirretrovirais mais associados à polineuropatia sensitiva são drogas do grupo de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) (Huan-Jun *et al.*, 2021), particularmente os dideoxynucleosídeos (Schifitto *et al.*, 2002; Verma *et al.*, 2004) como a estavudina (d4T) (Bruce *et al.*, 2017; Lichtenstein *et al.*, 2005; Schifitto *et al.*, 2002; Scott *et al.*, 2020) (OR = 7.66, 95% CI: 2.89, 20.33) (Cherry *et al.*, 2006) e a didanosina (ddl) (Bruce *et al.*, 2017; Lichtenstein *et al.*, 2005; Verma *et al.*, 2004; (OR = 3.21, 95% CI: 1.56, 6.60) (Cherry *et al.*, 2006). Com menor frequência, podem também estar associadas à zidovudina (AZT) (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Verma *et al.*, 2004), nevirapina (NVP) (Lichtenstein *et al.*, 2005) e à lamivudina (3TC) (Verma *et al.*, 2004).

A associação de drogas neurotóxicas, como o d4T e o ddl, aumenta a incidência (Verma *et al.*, 2004). A toxicidade parece ser dose-dependente, mas a duração da terapêutica não (Lichtenstein *et al.*, 2005). Lichtenstein *et al.* (2005), em coorte retrospectiva, encontraram também forte associação entre PNSD e o uso de qualquer um dos quatro representantes da classe dos inibidores da protease (Huan-Jun *et al.*, 2021; Lichtenstein *et al.*, 2005). Embora tal achado pudesse ser explicado por colinearidade, os autores não encontraram relação de PNSD com zidovudina, lamivudina ou com os inibidores da transcriptase reversa não análogos ao nucleosídeo (ITRNN). Os autores levantam a possibilidade da ação sinérgica dos inibidores da protease com alguns dos ITRNs, aumentando a concentração intracelular dos últimos (Lichtenstein *et al.*, 2005). Trabalhos mais recentes mostram a possibilidade de os inibidores da protease induzirem, independentemente, alterações neuropáticas, assim como potencializarem lesões neuropáticas induzidas pelos ITRNs (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de PNSD relacionados ao hospedeiro estão associados a aumento de risco de desenvolver neuropatia durante o início da TARV. Lesão nervosa prévia pelo vírus HIV em pacientes com doença avançada parece predispor o desenvolvimento de PNSD pela TARV, que encontra um meio

rico de citocinas pró inflamatórias (TNF α , IL-6 e IFN-g) mediada pela hiperativação de macrófagos. Em estudos animais, os pesquisadores não conseguiram induzir neuropatia periférica com a administração de altas doses de dideoxynucleosídeos na ausência do vírus HIV (Lichtenstein *et al.*, 2005).

Fatores genéticos relacionados à função mitocondrial e à resposta inflamatória modificam o risco de desenvolver NP-HIV associada à TARV (Kammerman; Wadley; Cherry, 2012).

Com o aumento da imunidade ao longo do tratamento, o risco de desenvolver PNSD diminui. A concentração intracelular de análogos de nucleosídeos é maior em indivíduos com baixo número de LTCD4+. Com o aumento do número de LTCD4+ em resposta ao tratamento, a concentração intracelular de ITRN cai. Em estados mais avançados da doença, as células estão mais “ativadas” e aumentam a fosforilação dos ITRNs, elevando suas concentrações intracelular (Lichtenstein *et al.*, 2005).

Os sintomas da neuropatia estão presentes em 20 a 44% dos pacientes (Ellis *et al.*, 2010; Gonzalez-Duarte; Cikurel; Simpson, 2007; Nicholas *et al.*, 2010; Schifitto *et al.*, 2002). O elemento mais incapacitante da neuropatia relacionada ao HIV é a dor, seja espontânea (ex.: queimação contínua) ou evocada (alodinia) (Verma; Estanislao; Simpson, 2005). A NP geralmente se apresenta com sensação progressiva de dormência, perda sensorial, parestesias (inicialmente não dolorosas; achado mais comum), como sensação de formigamento, alfinetadas, agulhadas e de queimação, que se instala simetricamente nos pés, com sintomas iniciais leves. A dor pode se tornar intensa a ponto de o paciente não tolerar mais calçar meias ou sapatos fechados, podendo mesmo dificultar a marcha (Diaz *et al.*, 2021; Gonzalez-Duarte; Cikurel; Simpson, 2007; Herzmann; Johnson; Youle, 2005; So *et al.*, 1988; Tagliati *et al.*, 1999).

Tagliati *et al.*, em estudo prospectivo com 166 pacientes infectados pelo HIV, encontraram como apresentação mais comum de PNSD: parestesia não dolorosa (71%), anormalidades quanto à percepção de dor e temperatura (71%) e redução ou ausência de reflexo Aquileu (66%).

Ao exame, o principal achado são as anormalidades sensitivas. Nota-se diminuição ou ausência de sensibilidade vibratória, da sensibilidade à dor e da sensibilidade à temperatura na área de cobertura de uma meia ou bota. Teste vibratório quantitativo identifica neuropatia com valor preditivo positivo de 76% (Cherry *et al.*, 2006). O reflexo tendinoso profundo Aquileu está ausente ou diminuído e, em fases avançadas, há também comprometimento do reflexo patelar. Propriocepção e força muscular estão geralmente preservadas, podendo, entretanto, estar comprometidas em casos avançados, em especial a força dos músculos intrínsecos dos pés. O acometimento das extremidades inferiores é mais frequente devido à maior distância das fibras (principalmente dedos e planta do pé) em relação aos seus corpos celulares (GRD). A manifestação nas extremidades superiores (área de cobertura de uma luva) pode ocorrer em fases mais avançadas da neuropatia, principalmente relacionada à toxicidade pelos ARVs (Nardin; Freemanm 2011; Schifitto *et al.*, 2002).

Estudos de condução nervosa mostram polineuropatia sensitivo-motora, a qual é predominantemente axonal (perda axonal e axonopatia), distinguindo-se da neuropatia inflamatória desmielinizante (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Ferrari *et al.*, 2006; Davison; Curhan; Taylor, 2020). Deterioração de valores dos estudos de condução nervosa, independentemente do diagnóstico clínico de PNSD, tem correlação significativa com contagem de LTCD4+, idade (forte correlação), anormalidade nos níveis de albumina sérica e de hemoglobina e perda de peso. Perda axonal de nervo periférico, desmielinização e denervação muscular são achados comuns nos pacientes com AIDS (Tagliati *et al.*, 1999).

No estudo de So *et al.* (1988), em PVHIV na era pré-TARV, a redução da amplitude dos potenciais de ação do nervo sural distinguiu todos os pacientes com neuropatia clínica em relação aos que não a apresentavam. Os resultados de outros estudos eletrofisiológicos dos nervos sural, fibular e mediano eram tipicamente normais. Tais resultados demonstram degeneração axonal distal.

Para Tagliati *et al.* (1999), os critérios definidos para o diagnóstico de polineuropatia axonal distal foram: redução na amplitude do potencial de ação do nervo sensitivo por registro ortodrômico, leve a moderada redução simétrica na velocidade de

condução motora e sensitiva (não menos que 60% do limite normal inferior definido pelo laboratório) ou aumento da latência, resposta tardia (onda-F, reflexo-H) (não mais que 125% do limite normal superior definido pelo laboratório).

Tagliati *et al.* (1999) encontraram anormalidades eletrofisiológicas indicativas de neuropatia axonal sensitivo-motora em 28% dos pacientes que não apresentavam evidência clínica de PNSD. De forma contrária, 19% dos pacientes com PNSD tiveram resultados normais nos estudos de condução nervosa, provavelmente pelo acometimento predominante de fibras finas as quais não são bem avaliadas nos estudos de condução nervosa.

A densidade de fibras nervosas intradérmicas, à biópsia de pele, está reduzida em PVHIV com sinais neuropáticos ao exame físico, independentemente de sintomas neuropáticos (Raicher *et al.*, 2022). Os resultados da biópsia de pele em relação à densidade de fibras parecem ter correlação com a gravidade da neuropatia, nível de dor neuropática e amplitudes sensoriais nos estudos eletrodiagnósticos. Como referido no subitem 2.3.1 - diagnóstico da dor neuropática -, a biópsia pode ser positiva em pacientes com estudos eletroneurodiagnósticos negativos nos casos em que predomina o envolvimento de fibras finas (Davison; Curhan; Taylor, 2020). A avaliação da densidade de fibras nervosas epidérmicas tem valor preditivo de 59% para PNSD (Cherry *et al.*, 2006).

Biópsia de nervo pode ser eventualmente realizada em casos graves (fraqueza significativa ou perda axonal importante nos estudos eletrofisiológicos) para excluir uma apresentação confluyente de mononeuropatia múltipla. Os achados são múltiplos focos de inflamação no endoneuro ou em torno dos vasos sanguíneos perineurais (Davison; Curhan; Taylor, 2020). Axonopatia distal pode ser detectada patologicamente em quase todos os pacientes com AIDS submetidos à biópsia do nervo sural ou em autópsia (Tagliati *et al.*, 1999).

Estudo sensorial quantitativo (QST) é outra possibilidade de avaliação de pacientes com neuropatias periféricas relacionadas ao HIV (Tagliati *et al.*, 1999), particularmente em relação à função modulatória do sistema somatossensorial, podendo identificar múltiplos perfis de disfunções, com cada um desses subgrupos

respondendo de forma diferente ao tratamento. A oxicarbazepina, por exemplo, é mais eficaz para pacientes com ganho sensorial (hiperalgesia). Já os pacientes que melhor respondem à capsaicina apresentam hiperalgesia ao estímulo doloroso de fincada (*PinPrick Test*) (Fillingim *et al.*, 2016).

Salvo pela relação temporal início da TARV/ início da neuropatia, as neuropatias causadas pelo vírus ou por toxicidade pela TARV são indistinguíveis clinicamente e por estudos eletrofisiológicos (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Bruce *et al.*, 2017; Kaku; Simpson, 2014; Skolasky *et al.*, 2006; Verma; Estanislao; Simpson, 2005). A associação temporal dos sintomas com o início do tratamento com nucleosídeos, a melhora clínica depois da interrupção do medicamento, hiperlactatemia e o efeito *coasting*, definido como uma piora transitória, duas a quatro semanas após a interrupção, entretanto, sugerem a etiologia medicamentosa (Brew, 2003; Ministério da Saúde, 2008).

Com a persistência dos sintomas, a interrupção da medicação suspeita, quando possível, pode levar a expressiva melhora em dois terços dos pacientes. Sintomas residuais podem se dever a lesão tóxica irreversível, concomitante neuropatia pelo HIV ou outras comorbidades (diabetes, deficiência vitamínica, outras drogas neurotóxicas, etc.) (Ministério da Saúde, 2008).

Virtualmente, qualquer nível do neuroeixo pode ser afetado pelo HIV. A superposição de múltiplos níveis neuropatológicos pode complicar o diagnóstico neurológico à beira leito (Simpson; Olney, 1992).

Mononeuropatia múltipla é uma forma menos comum de neuropatia associada ao HIV, podendo acometer nervos cranianos (Lipkin *et al.*, 1985) ou periféricos. Quando presente em pacientes no início da doença, é geralmente imunomediada. Em fases avançadas, é atribuída à infecção oportunista dos nervos (Verma; Estanislao; Simpson, 2005). Em pacientes com essa apresentação, assim como com polineuropatia desmielinizante, plasmaferese é frequentemente capaz de levar à remissão ao menos parcial (Lipkin *et al.*, 1985).

Polirradiculopatia progressiva pode desenvolver-se em pacientes com doença mais

avançada, apresentando, geralmente, contagem de linfócitos LTCD4+ <50 células/mm³. É geralmente consequência de infecção por citomegalovírus com acometimento das raízes nervosas. Herpes, varicela Zoster, tuberculose e linfoma são outras causas possíveis (Wulff; Wang; Simpson, 2000). Fraqueza proximal ou arreflexia difusa caracterizam polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória adquirida, como na síndrome de Guillain-Barré. E reflexo patelar exacerbado levanta a possibilidade de mielopatia coexistente (Nardin; Freeman, 2011).

Em estudo prospectivo de complicações neuromusculares em pacientes infectados pelo HIV, o grupo de pesquisadores recebeu de um centro referência nos Estados Unidos 251 pacientes voluntários para avaliação de sintomas neurológicos (n=163) ou para acompanhamento (avaliação longitudinal) de pacientes infectados, neurologicamente assintomáticos (n=88). Foram excluídos 85 pacientes (33%), por apresentarem fatores confundidores para neuropatia periférica (história familiar, diabetes *mellitus*, abuso de álcool e drogas de conhecido potencial para neuropatia usados no tratamento do HIV e de doenças relacionadas, tais como isoniazida, dapsona e análogos do nucleosídeo - didanosina e estavudina). Dessa amostra, 74 (45%) apresentavam alguma forma de neuropatia periférica. PNSD foi encontrada em 38% dos casos; mononeuropatia múltiplas em 11%; polineuropatia desmielinizante inflamatória em 4%; polirradiculopatia em 1%; monorradiculopatia em 1% e neuropatia autonômica em 1% (Tagliati *et al.*, 1999).

Outras drogas, sabidamente neurotóxicas, comumente usadas nos pacientes vivendo com HIV incluem isoniazida, piridoxina (>200 mg/dia), etambutol, metronidazol, dapsona (profilaxia de *pneumocystis jirovecii*) cloranfenicol e antineoplásicos tais como cisplatina, paclitaxel, vincristina (tratamento de sarcoma de Karposi), vimblastina e talidomida (Nardin; Freeman, 2011; Verma; Estanislao; Simpson, 2005). Além de drogas, algumas condições tóxicas, metabólicas, infecciosas e oncológicas podem ser diagnósticos diferenciais em quadros de dor neuropática de PVHIV, como déficits de vitamina, em especial cianocobalamina (B12), além de folato (B9) e piridoxina (B6), diabetes *mellitus*, abuso de álcool, sífilis, disfunção tireoidiana, doença renal e mieloma múltiplo (Bruce *et al.*, 2017; So *et al.*, 1988). Com prevalência aumentada em PVIV, neuralgia pós-herpética é frequentemente incapacitante (Bruce *et al.*, 2017).

Nos pacientes com HIV, a dor neuropática é uma importante fonte extra de perda funcional e de qualidade de vida (Ellis *et al.*, 2010; Diaz *et al.*, 2021). Relaciona-se frequentemente a distúrbios do sono. É subdiagnosticada e subtratada (Verma *et al.*, 2004). Pacientes com neuropatia relacionada ao HIV têm duas vezes mais chances de desenvolver outro quadro de dor crônica, dificultando o diagnóstico de uma dor neuropática associada (Huan-Jun *et al.*, 2021). Em trabalho que avaliou o tratamento da dor em 366 pacientes ambulatoriais, Breitbart *et al.* (1996) demonstraram que 85% dos pacientes eram tratados de forma inadequada para dor. Apenas 10% recebiam drogas adjuvantes para dor neuropática.

É importante reconhecer a dor neuropática, uma vez que ela tem como pilar do tratamento os adjuvantes, especialmente os antidepressivos e os anticonvulsivantes. Nos pacientes com dor neuropática relacionada ao HIV, o adequado tratamento da dor neuropática relaciona-se à melhora da qualidade de vida (Verma; Estanislao; Simpson, 2005). O início precoce de TARV é recomendado para prevenção e tratamento da PNSD-HIV (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.2 Tratamento da dor no paciente vivendo com HIV/AIDS

Há uma limitada base de evidências para o tratamento da dor em pacientes vivendo com HIV/AIDS (Bruce *et al.*, 2017; Merlin *et al.*, 2021). O tratamento farmacológico tem mostrado resultados limitados. Terapias físicas e intervenções de automanejo da dor têm apresentado potencial para o controle da dor (Merlin *et al.*, 2021).

Algumas questões ainda são discutidas, como: teria a dor na PVHIV etiologias diferentes em relação à dor na população geral? Acredita-se que deve ser tratada de forma semelhante conforme o tipo de dor, por exemplo, lombalgia crônica e as especificidades da pessoa em questão (Merlin *et al.*, 2021).

O tratamento deve ser multidisciplinar e haver boa comunicação entre os membros da equipe e com os pacientes e, se necessário, seus cuidadores, familiares (time de suporte). Para isso, deve ser reservado longo tempo de consulta para que se esclareçam e alinhem os objetivos de cuidado, especialmente em pacientes em fim de vida. Para pacientes com quadros de dor de maior complexidade, como aqueles

com concomitante desordem do uso de substâncias, a participação do clínico de dor pode ser necessária (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.2.1 Tratamento da dor neuropática

O tratamento farmacológico para dor neuropática tem limitada eficácia (Scott *et al.*, 2020). Apesar da baixa efetividade e frequentes efeitos adversos, o tratamento farmacológico é peça primordial no tratamento da dor neuropática (Varshney *et al.*, 2021). A inadequada resposta ao tratamento medicamentoso, seja pela baixa efetividade da droga ou por dificuldade de progressão de dose devido aos seus frequentes efeitos adversos, é um substancial problema negligenciado no tratamento da dor neuropática (Finnerup *et al.*, 2015). Uma das razões para a alta taxa de prevalência para dor crônica e, em particular, a dor neuropática é a ausência de tratamentos efetivos (Cohen; Mao, 2014).

A dor neuropática é geralmente mais refratária ao tratamento com analgésicos convencionais como AINEs e opioides (Cohen; Mao, 2014). E, diferentemente dos AINEs e opioides que, frequentemente, apresentam bom efeito para dor nociceptiva, os adjuvantes usados para o tratamento da dor neuropática apresentam alívio modesto e para apenas uma minoria dos pacientes. A principal razão para isso é a inabilidade em atingir alvos mais precisos (Cohen; Mao, 2014). Geralmente, tratamentos baseados no mecanismo, os quais têm como alvo mecanismos de dor específicos, são superiores a tratamentos baseados na doença ou na causa. Assim, o tratamento da dor relacionada às artrites inflamatórias, por exemplo, evoluiu muito (Woolf; Max, 2001). A expectativa de melhora com o tratamento para dor neuropática fica em torno de 25 a 40% de alívio da dor (Balanaser *et al.*, 2022; NHS GGC, 2023) e de ganho funcional de 30% (NHS GGC, 2023). Apenas uma minoria de pacientes experimenta benefício clínico relevante (>50%) com qualquer intervenção, em torno de 10 a 25% a mais do que com placebo (Wiffen *et al.*, 2020).

Os estudos sobre o tratamento da dor neuropática têm curto seguimento, menos de três meses, e, são realizados, na maioria das vezes, em neuropatia diabética e pós-herpética (Finnerup *et al.*, 2015; Nardin; Freeman, 2011). Na metanálise conduzida

por Finnerup *et al.* (2015) não houve diferenças de eficácia para a maioria das drogas quando aplicadas em distúrbios neuropáticos distintos.

Não há ensaios clínicos randomizados controlados com analgésicos/antitérmicos (paracetamol, dipirona) e anti-inflamatórios (AINEs) no tratamento da dor neuropática (Finnerup *et al.*, 2015; Wiffen *et al.*, 2020). De toda forma, são drogas consideradas pouco efetivas para essa condição e o uso crônico de AINEs pode levar a diversas complicações, sobretudo cardiovascular, gástrica e renal, podendo, inclusive, exacerbar uma doença renal subclínica secundária a nefropatia associada ao HIV (Nardin; Freeman, 2011; Sumitani *et al.*, 2018).

As drogas para tratamento da dor neuropática são classificadas em 1ª linha, 2ª linha, 3ª linha, 4ª linha (ou de eficácia indefinida) e drogas com evidência negativa para o uso nesse contexto. Essa classificação considera a efetividade e a segurança da droga. A classificação em cada um desses grupos varia entre autores/grupos/entidades. As drogas estão classificadas a seguir conforme o grupo de interesse especial em dor neuropática da IASP (NeuPSIG), cujas diretrizes de 2015 (Finnerup *et al.*, 2015) foram atualizadas em 2025 com a inclusão de 109 estudos, mas com modestas alterações (Soliman *et al.*, 2025).

A dor neuropática relacionada à polineuropatia e à radiculopatia do HIV parece ser ainda mais refratária ao tratamento em relação a outros tipos de dor (Finnerup *et al.*, 2015; Scott *et al.*, 2020). Algumas possíveis explicações para esse achado são: alta resposta ao placebo na neuropatia relacionada ao HIV, as frequentes comorbidades psíquicas ou psicossociais desse grupo de pacientes e, no caso do subgrupo das radiculopatias, um fenótipo clínico distinto (Finnerup *et al.*, 2015).

Há boas evidências para intervenções psicológicas para o tratamento de dor neuropática, sobretudo TCC. Entretanto, para PNSD-HIV, a literatura é escassa, com pequena amostragem e grande número de perdas (Scott *et al.*, 2020).

2.4.2.1.1 Drogas de primeira linha para o tratamento da dor neuropática

O tratamento farmacológico de primeira linha para dor neuropática, constituído pelos antidepressivos tricíclicos (ADT), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN) e anticonvulsivantes ligantes da subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio (gabapentinoides), apresenta literatura suficiente para uma forte recomendação e para seu emprego (Finnerup *et al.*, 2015).

O tratamento deve ser discutido com o paciente. Deve-se iniciar com doses baixas e seguir titulando até a melhora ou a maior dose tolerada (ou recomendada). Alcançada a dose adequada, devem-se aguardar quatro semanas para avaliar a efetividade da terapêutica. Se a medicação não trazer qualquer melhora, deve ser desmamada e descontinuada. Caso haja melhora parcial, deve-se associar nova droga (NHS GGC, 2023).

A escolha da droga de primeira linha considera a prática do prescritor e as características do paciente que podem contraindicar alguma droga ou favorecer outras. Por exemplo, o paciente com transtorno de humor pode se beneficiar de antidepressivo, se associa ainda insônia um antidepressivo tricíclico pode ser uma boa opção (NHS GGC, 2023).

a) Antidepressivos tricíclicos

São drogas de baixo custo e largamente utilizadas no tratamento da dor neuropática. A amitriptilina apresenta NNT para alívio da dor de 4,6 (95% CI 3,2–7,7) e número necessário para causar dano (NNH) de 17,1 (95% CI 11,4–33,6) (Soliman *et al.*, 2025).

Amitriptilina e nortriptilina são iniciadas na dose de 10 a 25 mg à noite, podendo ser aumentadas até 75 a 100 mg (eventualmente, 150 mg), se tolerável, até melhora clínica (Finnerup *et al.*, 2015). O início do efeito analgésico se dá no final da primeira semana. As doses são ajustadas até a máxima tolerada. Observam-se até seis semanas para avaliar o efeito da medicação, sendo as duas últimas já na dose máxima tolerada (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

Pequenos ensaios clínicos duplo-controlado, com curto seguimento com o uso de tricíclicos no tratamento da dor neuropática relacionada ao HIV, em doses de 25 a 100 mg e com o objetivo de alívio de 50% ou ao menos moderado da dor, não mostraram superioridade em relação ao placebo (Dinat *et al.*, 2015; Kiebertz *et al.*, 1998; Phillips *et al.*, 2010; Shlay Jet *et al.*, 1998).

Os tricíclicos atuam em diversos receptores além de noradrenérgico e serotoninérgico. Consequentemente, apresentam mais efeitos adversos, como xerostomia (principal causa de abandono da droga), constipação intestinal e confusão mental em idosos por ação colinérgica; sonolência por ação em receptores histamínicos e hipotensão postural (maior risco de queda em idosos ao se levantarem à noite, por exemplo) por bloqueio alfa-adrenérgico (Davison; Curhan; Taylor, 2020). Risco aumentado de morte cardíaca súbita vem sendo relatado com doses acima de 100 mg/dia (Soliman *et al.*, 2025).

b) Anticonvulsivantes ligantes da subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio (gabapentinoides)

Os gabapentinoides bloqueiam a subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio dos neurônios pré-sinápticos no corno dorsal da medula, diminuindo a liberação de neurotransmissores (Varshney *et al.*, 2021). Têm eficácia bem definida em neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e traumatismo raquimedular (TRM) (Finnerup *et al.*, 2015). Apresentam NNT =,9 (7,4–11,10) e NNH = 26,2 (20,4–36,5). A associação com opioides aumenta o risco de morte, principalmente no caso da pregabalina (Soliman *et al.*, 2025).

c) Gabapentina

A gabapentina é uma droga razoavelmente efetiva para uma variedade de condições relacionadas à dor neuropática. Há mais estudos e evidências para neuropatia diabética e neuropatia pós-herpética, mas também se mostrou efetiva em outros quadros de neuropatia periférica (Wiffen *et al.*, 2020). A gabapentina apresenta NNT de 6,3 e NNH de 26,6 (Finnerup *et al.*, 2015). A droga também melhora escores de sono (Bruce *et al.*, 2017).

Recomenda-se iniciar com 300 mg à noite e progredir até melhora ou até a dose máxima tolerada ou até a dose máxima permitida, 3.600 mg. Doses maiores, 1.200 a 3.600 mg por dia, se relacionam a melhores resultados (Finnerup *et al.*, 2015). Na revisão do NeuPSIG, foram identificados 14 ensaios clínicos randomizados (com gabapentina para dor neuropática (900–3600 mg/dia), sendo nove positivos (Finnerup *et al.*, 20156).

Os pacientes em uso de gabapentina sofrem mais efeitos adversos que os grupos placebo (tontura, sonolência, ganho de peso, edema periférico) e mais da metade dos pacientes não tem significativa melhora (Wiffen *et al.*, 2020).

Em estudo placebo controlado com 26 pacientes vivendo com HIV com dor neuropática, a gabapentina foi iniciada na dose de 400 mg/dia e titulada até 2.400 mg por dia em um seguimento de quatro semanas. Após esse período, o estudo foi aberto e o paciente podia optar pelo aumento da dose até 3.600 mg. O grupo intervenção apresentou significativa melhora nos escores de dor e sono. Sonolência foi o principal efeito adverso, sendo relatado em 80% dos pacientes (Hahn *et al.*, 2004). Contudo, a evidência da efetividade da gabapentina para dor neuropática associada ao HIV é muito baixa. Há poucos estudos, reduzido número de pacientes e eventos avaliados (Wiffen *et al.*, 2020).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) recomenda a gabapentina como droga de primeira linha para tratamento da dor neuropática relacionada ao HIV; forte recomendação, moderado nível de evidência (Bruce *et al.*, 2017).

d) Pregabalina

A pregabalina é um análogo alquilado do ácido γ -aminobutírico (GABA), estruturalmente relacionado com a gabapentina (Derry *et al.*, 2019). Apresenta NNT de 7,7 (95% CI 6,5–9,4) e NNH de 13,9 (11,6–17,4) (Finnerup *et al.*, 2015).

Deve-se iniciar o tratamento com 50 ou 75 mg/noite com titulação até melhora clínica, se tolerável, ou dose máxima de 600 mg (Finnerup *et al.*, 2015). Em doses de 300 a 600 mg é mais efetiva que o placebo para reduções de 30 a 50% nos

escores de dor, especialmente para neuralgia diabética e pós-herpética, mas também para outros quadros de neuralgia periférica. Não há evidências suficientes para avaliar sua efetividade em dor neuropática central. A evidência é limitada para polineuropatia, lombociatalgia e dor neuropática relacionada ao câncer (Derry *et al.*, 2019).

Na revisão/metanálise do NeuPSIG, dos 25 ensaios clínicos randomizados placebo-controlados (150 a 600 mg/dia) encontrados, 18 foram positivos (Finnerup *et al.*, 2015). Notou-se um gradiente de dose-resposta com mais efetividade com doses de 600 mg/dia em relação a 300 mg/dia (Derry *et al.*, 2019; Finnerup *et al.*, 2015).

Tontura e sonolência são mais frequentes nos pacientes em uso de pregabalina, levando muitos a descontinuar o tratamento (Wiffen *et al.*, 2020).

Foram negativos dois ensaios clínicos com pregabalina com dose de 600 mg/dia em polineuropatia do HIV com alta resposta ao placebo (34 e 43% tiveram 50% de alívio da dor com placebo) (Derry *et al.*, 2019; Finnerup *et al.*, 2015). A IDSA recomenda pregabalina para PVHIV com neuralgia pós-herpética que não tiveram resposta à gabapentina (fraca recomendação; moderada evidência) (Bruce *et al.*, 2017).

e) Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN)

Os ISRSNs apresentam NNT de 7,4 (5,6–10,9) e NNH de 13,9 (10,9–19,0) (Soliman *et al.*, 2025).

A maioria dos estudos usou duloxetina (nove de 14 estudos) (Finnerup *et al.*, 2015).

A IDSA recomenda os ISRSNs para pacientes que não tiveram boa resposta à gabapentina; recomendação fraca, moderado nível de evidência (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.2.1.2 Drogas de segunda linha para o tratamento da dor neuropática

A literatura atual oferece fraca recomendação para a classificação das drogas desse grupo como segunda linha e para seus usos clínicos (Finnerup *et al.*, 2015).

a) Lidocaína patch 5%

A lidocaína tópica reduz os disparos ectópicos dos nervos periféricos (aumenta o limiar) ao bloquear canais de sódio Nav 1.7 e Nav 1.8 anormalmente sensibilizados após lesão nervosa (Bates *et al.*, 2019; Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017; Voute; Morel; Pickering, 2021), além de dessensibilizar receptores TRPA1. Como não tem ação sobre fibras mielínicas grossas, não causa parestesia ou dormência. Um efeito de barreira pelo adesivo também é um fator importante para o alívio da dor, protegendo, sobretudo, de alodinia mecânica evocada (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

O adesivo de lidocaína a 5% é recomendado exclusivamente para neuropatias periféricas (Finnerup *et al.*, 2015). Alguns estudos, autores e entidades ainda o restringem ao tratamento de neuropatia pós-herpética, sua indicação primordial (NHS, 2022). O NNT é de 14,5 (7,8–108,2) e NNH de 178 (23,9–∞); muito baixa qualidade de evidência (Finnerup *et al.*, 2015). Modesto alívio da dor é comumente encontrado (Bates *et al.*, 2019). Tem indicação especial em quadros de dor neuropática acompanhados de alodinia. Os resultados dos estudos quanto à eficácia são divergentes e o perfil de segurança positivo, sendo classificado com baixa qualidade de evidência em segunda linha de tratamento pelo grupo NeuPSIG. Alguns ainda a classificam como primeira linha em pacientes vulneráveis, como idosos frágeis (Finnerup *et al.*, 2015). Alguns trabalhos mostraram inefetividade em neuralgia pós-operatória (Bates *et al.*, 2019) e controverso em neuropatia diabética com alodinia e hiperalgesia (Bates *et al.*, 2019; Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017). Outras indicações, como dores musculoesqueléticas e outras neuropatias dolorosas, são *off label* (NHS, 2022).

É indicado colar o adesivo na região dolorosa e mantê-lo por 12 horas (geralmente, à noite), deixar 12 horas sem o adesivo e seguir o ciclo. Para a cobertura de áreas

menores, o adesivo pode ser cortado e a dose máxima é de três adesivos por vez. O tratamento deve ser continuado por duas a quatro semanas para avaliar eficácia (NHS, 2022). Os efeitos adversos são geralmente limitados a reações de pele, eritema e *rash*.

b) Capsaicina tópica

A capsaicina é uma substância presente nas pimentas, especialmente na vermelha e picante, dando a ela a característica ardência. É um agonista altamente seletivo do receptor TRPV1. Tem como ação a dessensibilização de terminais nervosos dos aferentes primários por degeneração reversível. A capsaicina estimula os receptores TRPV1 das fibras C e A δ , resultando em liberação de substância P (vasodilatação, eritema e pungência) e despolarização (influxo de sódio e cálcio). A exposição por longo tempo causa superestimulação, depleção de substância P, inibição dos canais de cálcio e dessensibilização do nervo (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017; Derry *et al.*, 2009; Derry *et al.*, 2017; Fattori *et al.*, 2016; Finnerup *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2013).

Pode ser utilizada em cremes, em baixas concentrações (por definição <0,1%), mais comumente 0,025, 0,05 e 0,075%, manipulados ou industrializados ou em formulações de alta concentração (por definição >5%), sendo o mais comum a apresentação na forma de adesivo a 8% (Derry *et al.*, 2009).

Em baixas concentrações, há pouca evidência de efetividade (Derry; Moore, 2012). Com base em seis estudos em NP de origens diversas - dor persistente pós-mastectomia, neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética -, para cada sete pessoas tratadas com capsaicina creme 0,075%, uma apresenta melhora da dor por seis a oito semanas não obtida com placebo. O NNT em seis a oito semanas de tratamento é de 6,6 (4,1 a 17) (Derry *et al.*, 2009); e, mais recentemente, calculado em 6,1 com NNH de 18,6, com muito baixo nível de evidência (Soliman *et al.*, 2025).

Deve ser usado três a cinco vezes ao dia (Singh *et al.*, 2013). Alguns estudos demonstraram alguma efetividade (redução de 15% da intensidade da dor) com a

concentração de 0,25%, necessitando de duas ou mais semanas para perceber o resultado (Singh *et al.*, 2013).

As reações adversas mais comuns com o creme são locais, de pele, como queimação, sensação de picadas e eritema (dois a cada cinco pacientes), em geral de fraca a moderada intensidade, mas levando ao abandono da terapêutica por alguns pacientes. Geralmente, atenuam-se ou desaparecem com a persistência do uso por uma ou duas semanas (Derry *et al.*, 2009). Tosse e espirros podem ocorrer (em torno de 9% vs 1,4% com placebo – NNT = 13; 8,7 a 25) em consequência à inalação de partículas do creme de capsaicina. Efeitos adversos graves são raros; não mais comuns que com placebo (Derry *et al.*, 2009).

As formulações de baixas concentrações em creme eram consideradas classe indeterminada pelo *guidelines* NeuPSIG 2015, passando para segunda linha pelas novas diretrizes, especialmente se não há disponível o *patch* 8% (Soliman *et al.*, 2025).

Quanto à capsaicina *patch* 8%, seguindo a aplicação do adesivo há aumento inicial da sensibilidade. O alívio da dor se inicia na primeira semana e tem duração em torno de três meses. Recomenda-se alguma forma de analgesia para aplicação. O uso da associação lidocaína 2,5%/ procaína 2,5% 1 hora antes de aplicar o adesivo pode ser útil (Singh *et al.*, 2013). Indica-se o uso de um a quatro adesivos por 30 a 60 minutos a cada três meses (Derry *et al.*, 2017; Finnerup *et al.*, 2015), com intervalo mínimo de dois meses (Soliman *et al.*, 2025). Apresenta NNT=13,2 e NNH=1129,3; moderada qualidade de evidência (Soliman *et al.*, 2025). Aos pacientes que obtêm alívio, indicam-se aplicações seriadas com resultados e efeitos adversos menos conhecidos (Derry *et al.*, 2017). Mostrou-se efetiva em neuralgia pós-herpética, com aplicações a cada oito a 12 semanas (Derry *et al.*, 2017).

Em grande estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com adesivo de capsaicina a 8% para controle da dor relacionada à PNP do HIV, não se demonstrou sua superioridade em relação ao placebo (Phillips *et al.*, 2010). A seguir, em uma revisão da Cochrane foram encontrados dois estudos, totalizando 801 participantes. Ambos mostraram efetividade com NNT de 11 em qualidade de evidência muito

baixa (Derry *et al.*, 2017). A IDSA recomenda capsaicina *patch* e creme para dor neuropática periférica em PVHIV, com forte recomendação e alto nível de evidência (Bruce *et al.*, 2017).

Em estudo aberto, multicêntrico, com capsaicina 8% comparada à pregabalina em doses otimizadas, não se demonstrou inferioridade da capsaicina, que apresentou início de efeito mais rápido e menos efeitos adversos. Foram incluídos nesse estudo: neuropatia pós-herpética, lesão nervosa pós-traumática e polineuropatia periférica dolorosa não diabética (Derry *et al.*, 2017).

A capsaicina 8% também mostrou efetividade em pacientes com polineuropatia diabética, persistindo o alívio da dor em 1/3 dos pacientes após 12 semanas da aplicação. Entretanto, como a droga causa denervação, não se indica o uso sobre uma área muito ampla para esses pacientes (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

Eventos adversos (queimação leve a moderada transitória na área de aplicação, dor, eritema, prurido, pápulas, edema e pele seca) são comuns, embora relatados de forma inconsistente. Em relação a eventos graves, não há diferença em quanto ao placebo (Derry *et al.*, 2017). A aplicação local, antes da capsaicina, de lidocaína 4%, mantida e retirada após 60 minutos, pode diminuir dor e eritema (Bruce *et al.*, 2017). O custo pode ser um fator limitante (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

2.4.2.1.3 Drogas de terceira linha para o tratamento da dor neuropática

A literatura atual oferece fraca recomendação para a classificação das drogas desse grupo como terceira linha e para seus usos clínicos (Finnerup *et al.*, 2015).

a) Tramadol

O tramadol possui duplo mecanismo de ação. É classificado como opioide fraco (assim como a codeína, possui dose máxima diária acima da qual não se tem acréscimo em analgesia, apenas aumento de efeitos adversos), tendo ação sobre os receptores mu. Age como inibidor de receptação de noradrenalina e serotonina, efeito “antidepressivo-like” (Finnerup *et al.*, 2015), que o colocou em diversas

diretrizes como segunda linha de tratamento, estando agora, nos *guidelines* do NeuPSIG, como droga de terceira linha (Soliman *et al.*, 2025).

Mostrou-se efetivo em polineuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor neuropática relacionada ao câncer (Bates *et al.*, 2019). Apresenta NNT de 4,7 (95% CI 3,6–6,7) e NNH de 12,6 (8,4–25,3) (Finnerup *et al.*, 2015). Pode ser considerado primeira linha em situações de dor neuropática aguda, exacerbações de dor neuropática crônica (resgate Nardin; Freeman, 2011) e dor neuropática relacionada ao câncer (Bates *et al.*, 2019).

Devido à sua ação inibitória da receptação da serotonina, sua associação com outras drogas que aumentam sua disponibilidade como antidepressivos e inibidores da CYP2D6 e CYP3A4, aumenta o risco de síndrome serotoninérgica caracterizada por alterações do estado mental (agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (taquicardia, labilidade pressórica, hipertermia), alterações neuromusculares (hiperreflexia, incoordenação motora) e/ou sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) (Davison, 2018).

b) Tapentadol

Trata-se de opioide com fraca ação agonista mu e com ação inibitória na receptação de noradrenalina. É mais potente que o tramadol e não apresenta os efeitos serotoninérgicos dos mesmos. Alguma eficácia foi demonstrada para polineuropatia diabética (Bates *et al.*, 2019).

c) Opioides fortes

A eficácia dos opioides em dor neuropática é questionável (Bates *et al.*, 2019; Wiffen *et al.*, 2020). Finnerup *et al.* (2015) alocaram em suas metanálises 13 artigos em que oxicodona (10 a 120 mg/dia) e morfina (90 a 240 mg/dia) foram usadas especialmente em neuropatias periféricas, com qualidade de evidência moderada. A efetividade máxima se mostrou com dose de 180 mg de morfina/dia ou equivalente para outros opioides, sem benefícios adicionais com doses maiores. Foram positivos

10 estudos, resultando no NNT de 5,9 (95% CI 4,1-10,7) e NNH de 15,4 (10,8-24,0); muito baixa evidência (Finnerup *et al.*, 2015; Soliman *et al.*, 2025).

Duas revisões da *Cochrane* foram publicadas (2016 e 2017) avaliando a efetividade do uso de opioides para dor neuropática, uma com morfina e outra com oxicodona. Com o uso de morfina, 63% dos pacientes alívio moderado da dor (30%), com NNT=3,7 (para 30% de alívio). Na revisão com oxicodona foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados. Do total de 687 pacientes, 637 apresentavam neuropatia diabética e 50 neuropatia pós-herpética. Nenhum estudo demonstrou alívio $\geq 50\%$ nos escores de dor. O NNH encontrado é de 4,3. Como conclusão dos autores, não há estudos de alta qualidade que suportem ou refutem a efetividade da morfina para dor neuropática e há evidência de muito baixa qualidade do uso de oxicodona especificamente para neuropatia diabética (Bates *et al.*, 2019).

Nos pacientes com dor contínua e rebelde a outras terapêuticas e a drogas de primeira e segunda linha, o uso de opioides fortes pode ser experimentado. Inicia-se com doses menores, titulando-as conforme a resposta terapêutica e aos efeitos adversos. A monitorização quanto à eficácia e aos efeitos colaterais deve ser próxima (Verma *et al.*, 2004). Vide considerações sobre o uso de opioide na dor crônica não oncológica em 2.2.5 “Bases do tratamento da dor”.

Deve-se ter cautela com as interações medicamentosas entre opioides e ARVs (Krashin; Merrill; Trescot, 2012). Os opioides não foram formalmente estudados para o controle da dor neuropática relacionada ao HIV.

d) Toxina botulínica

Recomendada para neuropatias periféricas (Finnerup *et al.*, 2015). Apresenta NNT=2,7 (1,8-9,61) e NNH=216,3 (23,5- ∞); moderada qualidade de evidência (Soliman *et al.*, 2025).

2.4.2.1.4 Associação de drogas

Pesquisadores e clínicos têm proposto a combinação de drogas com mecanismos de ação diferentes com a expectativa de aumento da eficácia analgésica e, em algumas situações, reduzir os efeitos adversos gerais e melhorar tolerabilidade, caso haja interação sinérgica que permita a redução das doses das drogas em questão. Por outro lado, todas essas medicações são depressoras do SNC, causando efeitos sedativos e disfunções cognitivas (além de outros efeitos adversos como constipação, náuseas, fadiga, xerostomia) que se sobrepõem, podendo ser um limitador para a combinação de drogas (Balanaser *et al.*, 2022; Chaparro *et al.*, 2012).

Alguns autores preconizam a combinação de fármacos de primeira linha quando uma droga de primeira linha isoladamente não se apresentou suficientemente efetiva, como a próxima etapa do tratamento, terapia de segunda linha (Balanaser *et al.*, 2022; Bates *et al.*, 2019). Em torno de 50% dos pacientes com dor neuropática tomam mais de um medicamento para dor (Balanaser *et al.*, 2022; Bates *et al.*, 2019); e 90% dos pacientes com polineuropatia diabética requerem múltiplos medicamentos para o controle da dor (Bates *et al.*, 2019). Entretanto, essa estratégia não tem evidência que a suporte (Balanaser *et al.*, 2022; Bates *et al.*, 2019; Chaparro *et al.*, 2012).

Na revisão sistemática de Balanaser *et al.* (2022) foram considerados 21 estudos já apresentados em revisão da *Cochrane* em 2012 (Chaparro *et al.*, 2012) e incluídos 19 novos estudos. As associações estudadas foram: opioide com gabapentinoide (seis estudos); opioide com antidepressivo (quatro estudos); gabapentinoide com antidepressivo (três estudos); ketamina com outra droga (cinco estudos); drogas tóxicas (sete estudos); combinações diversas, como gabapentina + canabinoide e gabapentina + ácido alfa-lipoico (15 estudos). Não foi demonstrada a superioridade de combinações de drogas em relação à monoterapia. Mais estudos são necessários com algumas correções metodológicas e de diferentes combinações em cenários específicos (Balanaser *et al.*, 2022).

Quando os opioides forem apropriados, a IDSA sugere a combinação de morfina e gabapentina (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.2.1.5 Outras drogas para o tratamento da dor neuropática (drogas de 4ª linha ou de eficácia indefinida)

Caso o paciente não tenha boa resposta aos tratamentos de primeira, segunda e terceira linhas, outras drogas devem ser consideradas (Sumitani *et al.*, 2018). Entre os anticonvulsivantes comumente usados para o tratamento da dor neuropática, topiramato, carbamazepina e oxcarbazepina apresentam o pior perfil de segurança (NNH combinado de 6,3) (Finnerup *et al.*, 2015).

a) Carbamazepina

A carbamazepina é um composto tricíclico quimicamente relacionado aos ADTs. Além de anticonvulsivante, é usada como estabilizador do humor (Davison; Curhan; Taylor, 2020) e como quarta linha de tratamento de dor neuropática, sendo, entretanto, de primeira linha para neuralgia do trigêmeo (Finnerup *et al.*, 2015). Iniciar com 100 a 200 mg ao dia e progredir semanalmente até a dose tolerável ou 1.600 a 1.800 mg dividida em duas tomadas (NHS GCC, 2022). Risco de hiponatremia, leucopenia e hepatotoxicidade. Leucograma, sódio sérico e enzimas hepáticas devem ser dosados e monitorados (NHS GGC, 2023). O NNH é de 5,5 (Finnerup *et al.*, 2015).

b) Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é um anticonvulsivante com estrutura química próxima da carbamazepina, geralmente mais bem tolerada que esta. Alguns estudos atestam sua eficácia no tratamento da dor neuropática, mas evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados são conflitantes. Seu uso é suportado por baixa evidência para neuropatia diabética dolorosa, radiculopatia e um misto de neuropatias periféricas (polineuropatia, lesão de nervo periférico, neuralgia pós-herpética). O NNT=6 (neuralgia diabética) e o NNH=17 (Zhou *et al.*, 2017).

c) Lamotrigina

A lamotrigina tem como mecanismo de ação o bloqueio de canais de cálcio voltagem-sensíveis e a inibição da liberação de glutamato e aspartato. A dose inicial é de 25 mg em uma tomada diária, progredindo até 400 mg/dia, dividido em duas doses. O principal efeito adverso é o *rash* cutâneo (Simpson *et al.*, 2003).

Em estudo multicêntrico duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com 42 pacientes com NP-HIV, lamotrigina foi iniciada a 25 mg/dia e lentamente (durante sete semanas) titulada até 300 mg/dia. Ao final das 14 semanas de seguimento, o grupo lamotrigina teve maior redução dos escores de dor basal ($p=0,03$) em relação ao placebo, sem diferenças nos picos de dor. O estudo é metodologicamente limitado especialmente pelo substancial número de perdas no grupo-controle (13 pacientes), parte delas devido ao desenvolvimento de *rash* cutâneo (Simpson *et al.*, 2000).

O mesmo grupo de pesquisadores, posteriormente, randomizou 92 pacientes numa proporção de 2:1 em relação ao grupo-controle e placebo, em pacientes sob TARVs neurotóxicas. Demonstraram novamente significativa melhora da dor no grupo intervenção, com menor incidência de *rash* em relação à obtida no estudo anterior (Simpson *et al.*, 2003).

A IDSA reconhece o potencial benefício da lamotrigina se restringindo a dor neuropática associada a TARV. Entretanto, recomenda a substituição de ARVs de maior neurotoxicidade, dispensando a lamotrigina para evitar o risco de *rash* com a droga e, dessa forma, contraindica seu uso para dor neuropática no HIV (Bruce *et al.*, 2017).

d) Topiramato

O topiramato apresenta pobre perfil de segurança com NNH=6,3 (Finnerup *et al.*, 2015), tendo como efeito adverso a perda de peso. Pode ser, entretanto, uma boa escolha para pacientes obesos e com migrânea, sendo droga de primeira linha no tratamento profilático de migranosos (Eigenbrodt *et al.*, 2021). Neuropatia diabética é

a única condição neuropática dolorosa adequadamente avaliada com topiramato. Apesar dos potenciais vieses desses trabalhos, não se demonstrou mais efetividade do topiramato sobre o placebo. Os eventos adversos, estes sim, são significativamente mais frequentes com topiramato. A literatura se restringe a relatos e séries de casos em relação ao uso de topiramato no tratamento da dor neuropática relacionada ao HIV (Wiffen *et al.*, 2013).

e) *Cannabis* medicinal

A ativação do receptor CB1 reduz o influxo de cálcio pré-sináptico, bloqueando a liberação de neurotransmissores excitatórios como, glutamato e substância P, contribuindo para reduzir sensibilização central. A ativação do receptor CB2 pode modular a função de células imunes e neuroinflamação, processos de grande importância na fisiopatologia da dor neuropática (Kaye *et al.*, 2025).

O uso de maconha é comum entre as PVHIVs, sendo reportada em 26,9% de uma representativa amostra nos Estados Unidos; 38,5% no Canadá e 27% no Reino Unido. O principal motivo para o uso é recreacional, seguido de propósitos médicos como o controle de sintomas como perda de apetite, ansiedade, estresse e dor. O uso de *cannabis* é mais comum em mulheres com NP do que nas sem neuropatia sintomática (20 vs 15,8%). Comparando-se o efeito da maconha com medicações analgésicas compradas sem a obrigatoriedade de receita nos Estados Unidos em relação ao alívio da dor da PNSD, o uso de maconha foi ligeiramente, mas não significativamente, mais efetivo (Aly; Masocha, 2020).

A maconha pode ser efetiva no controle de sintomas de alguns, considerando valores e preferências do paciente. Parece mais efetiva para aqueles com história prévia de uso. O potencial benefício de uma tentativa deve contrapor-se com questões legais locais, o risco de efeitos adversos neuropsiquiátricos em altas doses, de adição e de desenvolver ou agravar doenças pulmonares associadas ao fumo (Bruce *et al.*, 2017). Algumas metanálises sugerem aumentado risco de desenvolver psicose diretamente relacionado à exposição (tempo de uso e frequência) (Aly; Masocha, 2020).

O termo *cannabis medicinal* diz respeito ao uso de plantas de *cannabis* e seus materiais como a flor, haxixe, brotos, folhas ou extratos vegetais completos usados por razões médicas. A erva contém mais de 100 canabinoides diferentes, terpenos, flavonoides, entre outros compostos. A *cannabis* vem sendo usada há milênios para o alívio da dor (Mücke *et al.*, 2018). Medicamentos à base (ou derivados) da *cannabis* diz respeito ao seu extrato com quantidade definida e padronizada de THC (Δ^9 -tetra-hidrocanabinol), CBD (canabidiol) e THC/CBD. O uso indiscriminado de *cannabis* substituindo esses dois termos reforça a confusão entre esses medicamentos e o uso recreativo da maconha como “droga de rua” (Hauser *et al.*, 2018).

Os agentes canabinoides (ou apenas canabinoides) são constituintes biologicamente ativos da *cannabis* (derivados da planta) ou compostos semissintéticos ou sintéticos, usualmente com afinidade e atividade sobre os receptores canabinoides, que têm como mecanismo de ação a modulação do sistema endocanabinoide, sempre com componentes isolados e em quantidades bem definidas. Os principais canabinoides encontrados na planta ou purificados/extraídos de materiais da planta (fitocannabinoides) são o THC e o CBD (Hauser *et al.*, 2018).

O CBD isoladamente ou contendo traços de THC não é efetivo no tratamento da dor (NICE, 2019). O dronabinol é um subtipo do THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol ou delta-9-THC) encontrado *in natura* na planta, sendo o seu principal composto psicoativo. Esse agente é produzido de forma semissintética ou sintética. É aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em anorexia induzida pelo HIV/AIDS e náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (FDA, 2005; Hauser *et al.*, 2018). Nabilona é um análogo completamente sintético do THC (Hauser *et al.*, 2018).

Cannabis medicinal contendo THC e CBD são produzidos por fabricantes licenciados em países que têm a *cannabis* medicinal legalizada (Hauser *et al.*, 2018). Outros países, como o Brasil, não permitem a produção, sendo importadores de canabinoides. No Brasil, o canabidiol é permitido, especialmente, para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias

convencionais na síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut e no complexo de esclerose tuberosa (Conselho Federal de Medicina – CFM, 2002).

Embora não sejam permitidos o cultivo da planta e a produção de produtos à base de *cannabis* no Brasil, em 2023 a ANVISA autorizou um laboratório a produzir uma apresentação de canabidiol 100 mg/mL, e várias empresas vêm produzindo por ganhos judiciais, formando importante corpo de jurisprudência. O tema vem sendo discutido no Congresso e há expectativas de avanço (Dos Santos, 2024).

Diversas incertezas e controvérsias existem sobre medicamentos à base de *cannabis* para tratamento da dor crônica (Häuser *et al.*, 2018). Em estudo que antecede a era das publicações sobre medicações à base de *cannabis* (2009 em diante), baseado em questionários, demonstrou-se que seu uso em pacientes com HIV aliviava sintomas como náuseas, dor muscular, ansiedade e dor neuropática relacionada ao HIV, incluindo sensação de dormência e de formigamento (Aly; Masocha, 2020).

Abrams *et al.* (2007) conduziram estudo clínico prospectivo placebo controlado com extrato de *cannabis* (3,56% de tetra-hidrocanabinol) fumado três vezes ao dia por cinco dias. O grupo intervenção demonstrou 34% de redução de dor relacionada à PNSD comparado ao placebo. Não houve eventos adversos importantes.

Em 2009, Ellis *et al.* (2010) publicaram estudo clínico randomizado tipo *crossover*, placebo vs *cannabis* variando de 1 a 8% de THC, quatro vezes ao dia por cinco dias consecutivos, em duas semanas de tratamento. Após intervalo de duas semanas (*washout*), os grupos rodavam em relação à intervenção (THC vs placebo). Dos 127 candidatos ao estudo, 34 foram elegíveis e 28 concluíram. A proporção de pacientes que alcançaram 30% ou mais de alívio da dor em relação ao placebo foi de 0,46 vs 0,18, calculando-se NNT de 3,5. Embora a maioria dos efeitos adversos tenha sido leve e autolimitada, dois participantes experimentaram toxicidade limitadora do tratamento. Um paciente desenvolveu quadro psicótico e outro, tosse intratável (Ellis *et al.*, 2010). Além dos efeitos psicoativos da *cannabis* fumada, tal via de administração, embora tenha se mostrado efetiva, não é recomendada para o tratamento de uma condição crônica como a PNSD (Aly; Masocha, 2020).

Os estudos iniciais usavam apenas o delta-9-THC isolado. Foi proposta equivalência analgésica de 10 mg dessa preparação a 60 mg de codeína. Nessa dose, NNT de 3,5 foi considerado. Sonolência e despersonalização foram reconhecidas como principais efeitos adversos e eram consideradas aceitáveis (Abrams *et al.*, 2007).

O uso médico da *cannabis* tem sido bastante estudado e vem se mostrando benéfico na neuropatia relacionada ao HIV (Krashin; Merrill; Trescot, 2012). A unidade de pesquisa sobre álcool, tabaco e outras drogas do Conselho de Pesquisa Médica da África do Sul (*The South African Medical Research Council - Alcohol, Tobacco and Other Drug Research Unit*) identificou a NP relacionada ao HIV como área prioritária de estudos com produtos da *cannabis* devido ao grande impacto dessa complicação sobre os pacientes, especialmente na ausência de farmacoterapias efetivas voltadas para a NP nesse grupo de pacientes. O β -cariofileno é um fitocanabinoide com ação seletiva sobre o receptor CB2 e, logo, com melhor perfil de segurança quanto a efeitos psicoativos, útil no tratamento da NP-HIV (Aly; Masocha, 2020).

Em 2014, os canabinoides passaram da quarta para a terceira linha de tratamento nas diretrizes de dor neuropática da Sociedade Canadense de Dor. Tal mudança foi justificada por novas evidências em estudos em NP-HIV, neuropatia diabética, dor neuropática pós-traumática ou pós-operatório e estudos mistos com dor neuropática periférica e central (Mu *et al.*, 2017).

No posicionamento da Federação Europeia da Dor (*European Pain Federation*) publicado em 2018 sobre *cannabis* medicinal e medicamentos à base de *cannabis* no tratamento da dor, tal terapêutica deve ser prescrita apenas por médicos experientes, como parte de um tratamento multidisciplinar e após falha das drogas de primeira e segunda linhas. A *European Pain Federation*, nesse documento, pondera ser razoável considerar o uso desses medicamentos na dor crônica neuropática. Para dor crônica nociceptiva oncológica ou não oncológica, deve-se avaliar caso a caso. Metas e expectativas da terapêutica devem ser bem definidas e o acompanhamento deve ser próximo, atento a melhoras de sintomas, efeitos adversos e potencial abuso (Hauser *et al.*, 2018).

O alívio de dor com CBD é modesto (em torno de 0,4 na escala de zero a 10 de dor), não demonstrando redução no consumo de opioides. Os potenciais benefícios são pequenos comparados aos altos custos, não sendo efetivo como estratégia de saúde pública. O Instituto Nacional de Saúde do Reino Unido (NICE, 2019) considera a terapêutica para pacientes com fibromialgia e para pacientes com dor neuropática resistente à terapêutica. Náusea e distúrbios do humor muitas vezes acompanham esses quadros de dor crônica e suas terapêuticas. Os medicamentos à base de *cannabis* podem ser úteis no controle desses sintomas.

Revisão da *Cochrane* incluiu 16 estudos, totalizando 1.750 participantes, com duração de duas a 26 semanas, avaliando o uso de *cannabis* medicinal para o alívio de dor neuropática. Dos estudos, 10 utilizaram *spray* oromucoso com a combinação de THC e CBD derivados da planta; dois estudos usaram nabilona; dois, a erva da *cannabis* inalada e dois, dronabinol. Os estudos foram considerados de qualidade muito baixa a moderada. Os medicamentos à base de *cannabis* provavelmente aumentam o número de pessoas alcançando 30% de alívio de dor (NNT=11) e, talvez, até mesmo de 50% de alívio (NNT=20). Não se conseguiu evidência suficiente para inferir se a incidência de efeitos adversos graves seria maior que o placebo. O NNH calculado foi de 25 e os motivos para o abandono foram especialmente por efeitos adversos sobre o sistema nervoso (desordens psiquiátricas 17 vs. 5% no grupo-placebo). Os estudos excluíram participantes com história de abuso de substâncias e outras comorbidades significativas. Apesar das falhas metodológicas e do reduzido número de participantes nos estudos, os autores concluíram que os potenciais benefícios dos medicamentos à base de *cannabis* superam os potenciais riscos (Mücke *et al.*, 2018).

Embora a *cannabis* fumada tenha tido melhores resultados para analgesia de PNSD-HIV que o placebo, o único canabinoide estudado para o tratamento da PNSD-HIV, *cannabidivarian*, substância com baixa afinidade aos receptores canabinoides, não se mostrou mais efetivo que o placebo (Aly; Masocha, 2020).

Diante das insuficientes evidências clínicas e das incertezas quanto à segurança em uso prolongado, diversas entidades não recomendam o uso de *cannabis* medicinal para o tratamento da dor crônica (Haroutounian *et al.*, 2021; NHS GGC, 2023).

f) Bloqueadores dos receptores NMDA

A ketamina é uma droga anestésica com propriedades analgésicas, hipnóticas, amnésicas e anticonvulsivantes em uso há mais de meio século. Ela produz um espectro de efeitos anestésicos que resulta em uma anestesia qualitativamente distinta dos hipnóticos gabaérgicos e dos agentes voláteis. O característico estado de anestesia dissociativa é bem descrito, incluindo (Sleigh *et al.*, 2014):

- a) Hipnose acompanhada de efeito psicomimético em baixas concentrações, seguida de aprofundamento da sedação e perda da consciência em doses maiores;
- b) analgesia intensa;
- c) aumento da atividade simpática;
- d) manutenção da respiração e da patência das vias aéreas.

A ketamina apresenta efeito modulatório sobre a transmissão nociceptiva ascendente e sobre as vias inibitórias descendentes, ativando centros reguladores da dor como córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, ínsula e tronco cerebral (Maher; Chen; Mao, 2017).

Nos últimos anos, vários trabalhos surgiram expandindo o uso da ketamina para o manejo de diversas condições de dor aguda (Elia; Tramer, 2005) e crônica. Seu efeito analgésico pronunciado se dá não apenas sobre o sistema discriminativo sensorial, mas também na modulação do componente afetivo-motivacional da dor. Mais recentemente vem sendo usada também com bons resultados como antidepressivo de início de efeito rápido (Sleigh *et al.*, 2014).

O principal mecanismo de ação da ketamina é o antagonismo não competitivo no sítio ligante da fenilciclidina do receptor NMDA no SNC, principalmente no córtex pré-frontal e hipocampo (Cohen *et al.*, 2011). A ketamina inibe o receptor NMDA por dois mecanismos distintos: bloqueio do canal aberto, reduzindo o tempo médio durante o qual o canal se encontra aberto; e, ligando-se ao receptor fechado, por um mecanismo alostérico, diminui a frequência de abertura do canal. Baixas concentrações de ketamina causam predominantemente o bloqueio do canal

fechado, enquanto altas concentrações bloqueiam tanto o canal fechado como o aberto. Esse mecanismo de antagonismo do receptor do NMDA dependente da concentração de ketamina tem implicações clínicas, verificando-se propriedades analgésicas a baixas doses (Paoletti; Bellone; Zhou, 2013).

A ativação dos receptores de glutamato resulta na abertura de um canal iônico não seletivo para os cátions. Isso permite o fluxo de Na^+ e de Ca^{2+} para dentro da célula e de K^+ para fora da célula. O influxo de cálcio promovido pela ativação dos receptores NMDA é o principal responsável pela mediação dos mecanismos celulares relacionados a esse receptor. O canal iônico está constitutivamente bloqueado por Mg^{++} (quando a membrana apresenta-se em potencial de repouso – bloqueio voltagem-dependente). Dessa forma, é necessária uma pré-despolarização para que haja a liberação do canal e sua ativação pelos agonistas glutamatérgicos. A pré-despolarização pode ocorrer por ativação de receptores do tipo não NMDA, tais como os receptores glutamatérgicos do tipo AMPA em regiões adjacentes da membrana plasmática (Paoletti; Bellone; Zhou, 2013).

Diferentes subtipos de receptores NMDA (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C e GluN2D, também conhecido como NR1, NR2A-D) apresentam diferentes espectros de ação. Esses subtipos mostram distribuição marcadamente heterogênea no cérebro, o que corrobora os diferentes efeitos clínicos resultantes das diversas substâncias bloqueadoras do receptor NMDA (Sleigh *et al.*, 2014). A ativação do canal MDA tem importantes papéis além da fisiopatologia da dor, como cognição, memória, tolerância a opioide e regulação do humor (Cohen *et al.*, 2011; Zhou; Chen; Pan, 2011). Diversas drogas apresentam esse mecanismo de ação com características e expectativas distintas de tratamento, como dor, doenças de Alzheimer e de Parkinson (Sigtermans *et al.*, 2009).

As drogas que atuam nos receptores NMDA apresentam diferentes taxas de conversão (inversamente proporcional ao “*trapping block*”), o que justifica também a variação em efetividade. Compostos com baixa taxa de conversão como a ketamina (86% de aprisionamento) e o MK-801 (quase 100% de aprisionamento) são exemplos de antagonistas de alto aprisionamento. Quando o glutamato se dissocia de seu sítio de ligação no receptor NMDA, a ketamina se mantém presa no canal

iônico, o qual nesse momento se encontrará fechado, levando a um bloqueio tônico prolongado, o qual interrompe ambas as funções, fisiológica e patológica. Em contraste, antagonistas que causam baixo aprisionamento (alta conversão) são capazes de escapar do canal antes que se fechem, preservando, dessa forma, alguma função fisiológica do receptor, associando-se a poucos efeitos adversos. Assim, por exemplo, a memantina (50 a 70% de aprisionamento) tem mínimo efeito sedativo ou psicomimético (Sleigh *et al.*, 2014).

Memantina, embora bem tolerada, foi inefetiva em relação ao placebo no alívio da dor PNSD relacionada ao HIV em ensaios clínicos randomizados com 16 semanas de tratamento (Schifitto *et al.*, 2006).

Embora o bloqueio dos receptores NMDA seja considerado a chave para o efeito modulatório na resposta à dor (Sigtermans *et al.*, 2009), outros mecanismos de ação da ketamina com relevância para dor e depressão são descritos (Sleigh *et al.*, 2014):

- a) Ação em outros receptores glutaminérgicos como o α -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-ácido propiônico (AMPA) e receptor metabotrópico de glutamato (mGluR);
- b) ação sobre canais catiônicos ativados pela hiperpolarização (HCN1). Tais canais são membros de uma família cuja expressão é fortemente correlacionada com a excitabilidade neuronal;
- c) antagonismo de receptores colinérgicos, reduzindo neuromodulação colinérgica;
- d) bloqueio de canais de sódio e potássio, sistema óxido nítrico – guanosina monofosfato cíclico (GMPc);
- e) ativação de receptores de alta afinidade dopaminérgicos D2;
- f) ativação de canais de cálcio voltagem dependente tipo L;
- g) facilitação da sinalização pelo ácido gama-aminobutírico A (GABA-A);
- h) potencialização das vias descendentes inibitórias (ação monoaminérgica – aumento da liberação de noradrenalina e dopamina);
- i) ativação de receptores opioides delta e mu e potencialização do sistema opioide (Sleigh *et al.*, 2014).

Os benefícios clínicos alcançados pela infusão de ketamina persistem por período maior que o tempo de eliminação da droga ($t_{1/2B} = 2,3$ horas), sendo provavelmente mediado por aumento secundário na conectividade estrutural sináptica mediada pela resposta neural do estado hiperglutaminérgico induzido pela ketamina (Cohen *et al.*, 2018; Sleigh *et al.*, 2014). Os efeitos sobre a melhora do humor, por exemplo, emergem em aproximadamente quatro horas depois que a maior parte da droga foi eliminada e persiste por até duas semanas (Abdallah *et al.*, 2016). No caso da depressão, diversos mecanismos vêm sendo postulados para explicar a instalação rápida dos efeitos antidepressivos da ketamina: bloqueio dos receptores NMDA interneurais e excitotóxicos extrassinápticos, aumento dos níveis de GABA-B, inibição do glicogênio cerebral sintase-cinase 3 (GSK-3B) (mecanismo de estabilização do humor do lítio). O lítio pode aumentar e prolongar os efeitos antidepressivos da ketamina (Cohen *et al.*, 2018). Um pico de glutamato levando a uma cascata de eventos resultando em sinaptogênese e à reversão subsequente dos efeitos negativos da depressão especialmente no córtex pré-frontal parece ter também importante papel (Abdallah *et al.*, 2016).

A ketamina é uma mistura racêmica, isômeros R(-) e S(+). O esteroisômero S(+) é três a quatro vezes mais potente que o R(-) devido à sua alta afinidade pelo sítio da fenilciclidina no receptor NMDA (Sinner; Graf, 2008). Apresenta também menor duração de ação, maiores propriedades neuroprotetivas e analgésicas. Comparando-se os dois enantiômeros quanto ao efeito antidepressivo, dois estudos em animais demonstraram efeitos antidepressivos mais sustentados com o R (-), entretanto, não há estudos clínicos para guiar o tratamento (Cohen *et al.*, 2018).

Os protocolos de infusão endovenosa da droga são muito diversos no que diz respeito à dose (0,006 a 0,75 mg/kg/h) e ao tempo de infusão. O tempo de infusão varia de 10 minutos a 10 dias consecutivos. Alguns protocolos usam dose única, outros, infusões diversas com intervalos variáveis de tempo. Os estudos em geral apresentam limitações metodológicas e inexistência ou falha em acompanhamento em longo prazo. Muitos demonstram analgesia efetiva (redução de 25 a 90% nos escores de dor), mas por períodos muito curtos, frequentemente não durando mais que o período de infusão da droga ou algumas horas a mais. Entretanto, alguns estudos com regimes de infusão prolongada (dias a semanas) demonstraram

efetividade por longo prazo (por definição, >48 horas após o término da infusão) (Cohen *et al.*, 2018).

Em ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com TRM, a infusão de ketamina 80 mg em cinco horas diariamente por 1 semana reduziu em média 22 pontos os escores de dor dos pacientes (escala analógica visual de 100 pontos) mantida por duas semanas (Amr, 2010). Em ensaio clínico randomizado placebo controlado com pacientes com síndrome dolorosa complexa regional do tipo I (SDCR I) foi demonstrada redução de 1,2 ponto nos escores de dor (escala visual analógica de 10 pontos) por 11 semanas, com a infusão de ketamina 0,43 mg/kg/h continuamente por 4,2 dias (Sigtermans *et al.*, 2009). Em outro ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com SDCR I e II houve redução de 14 pontos (zero a 45) na avaliação pela forma reduzida do questionário de McGill, por nove a 12 semanas, com a infusão de ketamina de até 100 mg (0,35 mg/kg/h) em quatro horas por 10 dias consecutivos (Schwartzman *et al.*, 2009).

Para o tratamento da depressão, as revisões sistemáticas concluem que esquemas repetidos são mais eficazes que a infusão única e que 0,5 mg/kg em 40 minutos seria mais efetivo que doses muito baixas (Cohen *et al.*, 2018).

Considerando a ketamina como droga de quarta linha, assim como na prática clínica, os pacientes alocados nos estudos com a droga são, em geral, refratários aos tratamentos convencionais, podendo ser menos suscetíveis a qualquer tratamento. Assim, a expectativa do tratamento fica, muitas vezes, em 30% de alívio da dor e 30% de ganho funcional. Melhora em outros índices como de funcionalidade e qualidade de vida também deve ser avaliada (Cohen *et al.*, 2018).

Baseado nos riscos cumulativos e custos do tratamento, pode ser considerado bom resultado o alívio da dor por tempo superior a três semanas após administração única ambulatorial ou por seis ou mais semanas após infusão mais prolongada no paciente internado ou seriadas em ambulatório. O número de infusões de uma série e a quantidade de vezes em que se deve repeti-las deve ser baseado na resposta clínica do paciente. Considerando potenciais riscos de infusões de ketamina por longo tempo, esses tratamentos devem ser limitados a seis a 12 por ano (grau de

recomendação C, baixo a moderado nível de certeza). Taquifilaxia levando à perda de efeito analgésico com administrações repetidas é um potencial problema (Cohen *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos são poucos e a incidência de efeitos adversos graves é semelhante à do placebo. Infusões mais frequentes e doses mais altas se relacionam a maiores riscos (Cohen *et al.*, 2018; Cohen; Mao, 2014; Noppers *et al.*, 2010).

A infecção pelo HIV se relaciona a maior prevalência de doenças cardiovasculares devido ao dano endotelial associado, disfunção vascular e redução dos níveis de colesterol *high-density lipoprotein*. Além disso, a TARV apresenta potencial aumento de risco cardiovascular, seja pela alteração do perfil lipídico ou da distribuição da gordura corporal, que pode resultar em acúmulo de gordura visceral (Ministério da Saúde, 2012b; Nery; Martelli; Turchi, 2011). O estudo HCSUS demonstrou incidência de arritmia de 26,5% dos pacientes HIV positivo (Dobalian; Tsao; Duncan, 2004). Há descrição de angina induzida por ketamina em doses subanestésicas em pacientes coronariopatas e a droga não deve ser usada eletivamente em pacientes com doenças cardiovasculares mal controladas (evidência B) (Cohen *et al.*, 2018).

Os efeitos dissociativos associados à ketamina estão ligados à combinação da redução da atividade talamocortical e do aumento da atividade do sistema límbico e hipocampo (Sinner; Graf, 2008). Embora não seja consenso na literatura, a incidência de efeitos psicomiméticos, alucinações transitórias, distúrbios visuais, sonhos vívidos, pesadelos, disforia, dissociação com a sensação de estar fora do corpo está aumentada em relação ao placebo em infusões subanestésicas da droga e os efeitos psicodélicos têm relação com a dose (apesar de a maioria dos medicamentos que agem no SNC ser dose-dependente) (Cohen *et al.*, 2018).

Em doses de 0,3 mg/kg/h, até 90% dos pacientes apresentam algum sintoma psicomimético, ainda que de forma leve. Não há relato de comportamentos que podem levar à autolesão ou a um quadro de psicose estendido (Cohen *et al.*, 2018). Tais efeitos, contudo, podem ser reduzidos ou eliminados com o uso concomitante de benzodiazepínicos (BZD), como midazolam, diazepam e alprazolam, ou drogas

alfa-2-agonistas pela redução dos efeitos colinérgicos associados a excessiva estimulação dos neurônios corticolímbicos subsequentes ou de haloperidol, que pode reduzir esses sintomas e náuseas/vômitos. Entretanto, as evidências são limitadas quanto ao uso preemptivo de benzodiazepínicos e $\alpha 2$ agonistas (grau C de recomendação). Seu uso em pacientes esquizofrênicos deve ser evitado, pois pode reativar ilusões e alucinações (evidência B) (Cohen *et al.*, 2018; Lenze *et al.*, 2016; MacPherson; Woods; Penfold, 2008).

Por ser uma droga com potencial para abuso, a história de abuso de álcool ou outras substâncias pode ser considerada uma contraindicação relativa ao uso em situações eletivas, como nos esquemas para tratamento da dor crônica. Protocolos de infusões repetidas devem ser evitados em pacientes com desordem ativa de abuso de substâncias (grau de evidência C) (Cohen *et al.*, 2018). Pessoas vivendo com HIV/AIDS apresentam taxa aumentada de desordem de abuso de substâncias. Segundo o estudo HCSUS, a prevalência de abuso de droga entre esses pacientes (não incluindo maconha) é de 25,6% e o de dependência, 12,5%.

Outro grande estudo comprovou uso ilícito de substância em 37% dos pacientes com HIV (Dobalian; Tsao; Duncan, 2004; Krashin; Merrill; Trescot, 2012). Esses pacientes apresentam maior incidência de dor e têm menor resposta ao tratamento para dor (Merlin *et al.*, 2012; Tsao; Dobalian; Stein, 2005). A experiência clínica sugere que abuso ativo de substâncias nos últimos seis meses é o fator de risco mais significativo para comportamento aberrante durante o tratamento da dor (Krashin; Merrill; Trescot, 2012).

Estudos em animais e em pessoas que fazem uso abusivo da droga demonstraram potencial da droga para hepatotoxicidade e cistite. A incidência desses efeitos adversos parece estar ligada a maiores doses e ao uso repetido da droga (Borssok, 2009; Niesters; Martini; Dahan, 2013). Em relação às alterações urológicas, a maior incidência em pessoas que fazem o uso ilegal é também associada ao uso de adulterantes que favorecem a resposta inflamatória. Tipicamente se apresenta como hematúria, disúria, frequência e dor pós-miccional. Os casos descritos na literatura são predominantemente de usuários abusivos da droga, com relato de uma criança que fazia uso para o tratamento de dor. Esses casos de cistite ulcerativa parecem

estar ligados ao tempo de exposição e à dose. A cessação do uso geralmente é medida suficiente. Em alguns casos, pode estar indicada a infusão de protetores da mucosa como o uso de agentes anticolinérgicos (polissulfato de pentosano) ou ácido hialurônico (Chen *et al.*, 2011; Grégoire; MacLellan; Finley, 2008).

Em estudo com 297 pacientes que faziam uso abusivo de ketamina foram identificadas complicações hepáticas em 9,8% dos usuários, todas envolvendo colestase, demonstrado por meio de biópsia hepática e colangiressonância (Cohen *et al.*, 2018). Em pesquisa com pacientes com SDCR I foi realizada infusão contínua de ketamina por cinco dias e repetido mais uma vez em 16 dias. Três pacientes exibiram disfunção hepática com normalização dos níveis de transaminases após dois meses (Noppers *et al.*, 2011). A ketamina em infusões subanestésicas para o tratamento da dor crônica deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática grave e administrada com monitorização cuidadosa em pacientes com disfunção moderada (grau de evidência C) (Cohen *et al.*, 2018). Os pacientes vivendo com HIV têm risco aumentado para doença hepática (vide seção 2.4.2.3).

Quanto à relação da ketamina com náuseas e vômitos, a literatura é controversa. No período pós-operatório, pode haver redução de náuseas e vômitos, por seu efeito poupador de opioides. Alguns trabalhos evidenciam aumento de risco, com taxas de 2,8 a 6,5% em análises retrospectivas. As metanálises, entretanto, revelaram não haver diferença na incidência desses efeitos adversos comparados ao placebo ou mesmo redução do risco (Cohen *et al.*, 2018).

Visão borrada e diplopia são relatadas em 6,2% dos pacientes com o uso, em geral, da droga. Desconhece-se a incidência em doses subanestésicas. Esse efeito pode ser atribuído a aumento da pressão intraocular (Cohen *et al.*, 2018). Embora haja alguns relatos indicando incidência de cefaleia >10% em alguns estudos, a maioria descreve incidência similar em relação ao placebo (Cohen *et al.*, 2018).

Frente à segurança da droga, especialmente em doses subanestésicas, suas contraindicações devem ser relativas ou tidas como precauções (Gorlin; Rosenfeld; Ramakrishna, 2016). São necessários mais estudos para definir com mais precisão a seleção de pacientes, dose terapêutica, riscos em longo tempo e efetividade, bem

como melhor definir sua efetividade por outras vias: via oral, transdérmica, tópica e sua aplicação no neuroeixo (Cohen *et al.*, 2018). Seu uso via oral demonstrou eficácia em trabalhos menores em neuralgia pós-herpética (Singh *et al.*, 2013). O uso intranasal é aprovado pela FDA para tratamento de depressão unipolar e ideação suicida (Vwaire *et al.*, 2023).

Não foram encontrados na literatura estudos com ketamina para o tratamento da dor neuropática relacionada ao HIV.

2.4.2.1.6 Medicação tópica para o tratamento da dor no HIV

As considerações sobre os adesivos de lidocaína 5% e de capsaicina 8,4% são descritas na seção 2.4.2.1.2 como drogas de segunda linha.

A medicação tópica oferece a vantagem de efeito analgésico com mínima absorção sistêmica e, conseqüentemente, menos efeitos adversos, mas a efetividade é, de modo geral, indefinida (Finnerup *et al.*, 2015).

a) Anestésicos locais

Os anestésicos locais na dor neuropática têm o objetivo de alívio da dor e controle da alodinia (Voute; Morel; Pickering, 2021). Em ensaio clínico placebo controlado, *crossover* com 64 pacientes com PNSD relacionada ao HIV, comparando a eficácia da lidocaína gel a 5% ao placebo (duas semanas de uso alternado de cada substância), a lidocaína se mostrou segura, mas inefetiva em relação ao controle dos sintomas relacionados à NP (Estanislao *et al.*, 2004).

É possível que na formulação em gel e creme nos pés a medicação se perca mais rapidamente, não se usando cobertura, tornando a exposição mais curta quando comparada, por exemplo, quando veiculada na forma de *patch* (Estanislao *et al.*, 2004).

Revisão da *Cochrane* de 2014 sobre lidocaína tópica para dor neuropática selecionou 12 estudos (508 participantes) com neuropatias diversas (neuralgia

trigeminal, neuralgia pós-herpética). O tempo de uso da medicação foi também variável desde dose única até quatro semanas de uso, assim como o veículo: gel, creme, *patch* 5% e *spray* 8%. Não havia estudos controlados, randomizados, de boa qualidade que suportassem seu uso, embora algumas pesquisas isoladas, assim como a experiência clínica, evidenciam efetividade no alívio da dor (Derry *et al.*, 2014).

Nas diretrizes do Ministério da Saúde e de Serviços Sociais de Quebec, recomenda-se como primeira linha de tratamento creme de lidocaína 10% manipulado, podendo-se acrescentar ketamina 2 a 5% (Boulanger; Dion; Pim, 2021).

O uso de mepivacaína (análogo estrutural da bupivacaína) mostrou superioridade em reduzir hiperalgesia por calor e pressão em ratos com hiperalgesia secundária à NP-HIV, em relação à lidocaína, que alivia apenas a hiperalgesia por calor, de forma concentração-dependente (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

b) Antidepressivos

- Amitriptilina

A amitriptilina atua periféricamente bloqueando os canais iônicos voltagem-dependente de Na⁺, K⁺ e Ca²⁺, receptores colinérgicos (muscarínico e nicotínico), histaminérgico, α2-adrenérgico, de adenosina e NMDA. Apesar desses múltiplos mecanismos de ação, a AMT tópica não tem demonstrado efetividade consistente em concentrações habituais, 1 a 5%. Relatos de casos com concentrações maiores de AMT, 5 a 10%, mostraram alguma eficácia em neuropatia diabética, polineuropatia axonal idiopática crônica, SDCR e neuropatia pós-traumática. Nessas concentrações efeitos adversos sistêmicos são descritos. Devido à falta de evidências mais robustas, não há suporte para sua utilização generalizada (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

- Doxepina

A doxepina é também um antidepressivo tricíclico com alguma evidência de eficácia para neuropatias periféricas (moderada) e SDCR (baixa evidência) (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

- Clonidina

A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos (família dos receptores acoplados à proteína-G) regula para baixo (*downregulation*) a adenilato ciclase e outros mensageiros de segunda ordem relacionados a iniciação e manutenção da excitabilidade anormal dos nociceptores. Outro mecanismo de ação da clonidina é o agonismo aos receptores imidazolínicos. Alguma efetividade foi demonstrada na concentração de 0,1% em neuropatia diabética (redução em até 30% da dor) (Bates *et al.*, 2019; Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017). É importante, entretanto, testar se o paciente já não está denervado pela doença (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

- Ketamina

Receptores ionotrópicos de glutamato são expressos nos terminais nervosos e nas membranas não mielinizadas de nervos periféricos em resposta à inflamação local. A expressão dos receptores de glutamato está associada a hiperalgesia e alodinia. A ketamina tópica se liga aos receptores NMDA de forma não competitiva e modula a produção de glutamato (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

Ketamina tópica na forma de pomada a 0,5 e 1% e de gel a 5% para o tratamento de neuropatias periféricas, especialmente neuropatia pós-herpética e diabética, não se mostrou efetiva na maioria dos trabalhos. Alguns estudos, entretanto, ressaltaram alguma efetividade em neuralgia pós-herpética, SDCR, neuropatia diabética, pós-traumática e dor radicular. Talvez seja mais útil em associações (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

- Baclofeno

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório. A ativação de receptores GABA-B leva a uma inibição lenta e prolongada da transmissão, por hiperpolarização celular, aumento intracelular de K^+ e redução de Ca^{2+} . Fora do SNC, os receptores GABA-B são encontrados em membranas da pele, em fibras C e em queratinócitos. O baclofeno, substância de ação central com propriedades relaxante muscular e em espasticidade, é um agonista GABA-B e, logo, com potencial ação tópica. É mais comumente utilizado em associação a outras drogas tópicas em concentração de 5% (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

c) Anti-inflamatórios

A lesão de nervo periférico induz resposta inflamatória com aumento de produção de prostaglandina, que aumenta a corrente de sódio e o influxo de cálcio nos neurônios nociceptivos periféricos e aumenta a liberação de neurotransmissores e a despolarização de neurônios de segunda ordem. Além do bloqueio da liberação de prostaglandinas, os AINEs também têm ação sobre os receptores TRPV1 e TRPA1 (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

Quando os AINEs são aplicados na pele, atingem-se altas concentrações, semelhantes às alcançadas com a droga por via oral, na derme e nos músculos. A concentração plasmática é de 5% da alcançada por via sistêmica, sendo uma estratégia efetiva e segura para as neuropatias periféricas (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017).

As drogas mais comumente utilizadas são diclofenaco 1 a 1,5% e cetoprofeno. Diclofenaco a 1,5% se mostrou efetivo em neuropatia pós-herpética e SDCR (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017). A associação de éter dietílico com aspirina foi efetiva (baixo nível de evidência) no tratamento da neuralgia pós-herpética e aguda herpética (resultados de bom a excelente em 87 a 93% dos pacientes) com aceleração da cicatrização e prevenção de cronificação da dor (Casale; Symeonidou; Bartolo, 2017; Singh *et al.*, 2013).

Quadro 6 - Resumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática

Medicamento	Nível de tto	NNT/ NNH	Dose (diária e número de tomadas) Manter a menor dose efetiva; a de melhor relação efetividade/ efeitos adversos	Progressão:	Tempo de observação para avaliar efetividade	Efeitos adversos / Observações
Via oral						
Antidepressivos tricíclicos	I ^{1,2,3,5,7,9,10}	4,6 / 17,1	Inicial: 10-25mg MiD (noite) Usual: 10 a 50 mg Máxima: 100 a 150 mg MiD (noite) Paciente frágil ou idoso, limitar a 50 mg Melhores indicações: Polineuropatia sensorial criptogenética	10 a 25 mg a cada 3 a 7 dias	4 a 8 sem. na máxima dose tolerada.	Ganho de peso. Fadiga. Nortriptilina causa menos sedação. Hipotensão ortostática. Distúrbios de condução cardíaco. Prolonga Qt. Síndrome serotoninérgica e neuroléptica. Efeitos anticolinérgicos. Pensamento suicida. Hipomania em bipolar. A cada 6 a 12 meses, avaliar desmame.
-Amitriptilina Comp. 10, 25 e 75 mg -Nortriptilina Caps. 25, 50 e 75 mg -Imipramina drágea 10 e 25 mg; comp. 25 mg cáps. 75 e 150 mg Contraindicado: glaucoma de ângulo fechado, IAM recente Desmame lento	I ⁴					
Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN) – “Duais”		7,4 / 13,9				Ganho de peso menos importante. Náusea e vômitos, Cefaleia, Sonolência, tontura, dispepsia, anorexia, diarreia, constipação, xerostomia. Evitar se HAS descontrolada. Monitorar PA, principalmente, no 1º mês.
Duloxetina comp. de 30 e 60 mg Melhores indicações: neuropatia diabética, induzida por Qt	I ^{1,3,4,5,7,9,10} II ou III p/ ND ²		Inicial: 30mg MiD (manhã) Usual: 60 mg MiD ou BiD Máxima: 120 mg MiD ou BiD Paciente frágil ou idoso, 50 mg		4 sem. após atingir a dose máxima tolerada (total 4 a 8 sem.)	Preferida à venlafaxina por ter maior número de estudos. Risco de ideação suicida Retirada deve ser lenta (1 a 2 sem.)
Venlafaxina Comp. 37,5; 75 e 150 mg	I ^{1,3,5,7}					

continua

Quadro 6 - Resumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática

Medicamento	Nível de tto	NNT/ NNH	Dose (diária e número de tomadas) Manter a menor dose efetiva; a de melhor relação efetividade/ efeitos adversos	Progressão:	Tempo de observação para avaliar efetividade	Efeitos adversos / Observações
Via oral						
Gabapentinoides - Ligantes da subunidade alfa2-delta do canal de Cálcio	I ^{1,3,4,5}	8,9 / 26,2	Ajustar dose na insuficiência renal. Vide quadro 8.		Risco de convulsões, sintomas de abstinência e pensamentos suicida em caso de descontinuação abrupta.	Ganho de peso Sonolência Tontura, ataxia Dano cognitivo Fadiga, depressão Pensamentos suicidas Edema periférico Abuso e dependência Melhores resultados nas neuropatias periféricas.
Gabapentina Cáps. 300 e 400 mg Comp. 600 mg	I ^{1,2,3,4,5,7,9,10}	5 a 7 / 25,6	Inicial: 300 mg/noite. Idoso frágil, 100 mg (manipulado) Usual: 900 a 3600 mg Máxima: 3600 mg TID Idoso frágil: 1800 mg	300 mg a cada 3 a 7 dias	4 a 8 sem.	DRESS
Pregabalina Solução oral 25 mg/mL Caps. 25, 35, 50, 75, 100 e 150 mg	I ^{1,3,4,5,7,9} II ^{2,10}	7,7 / 13,9	Inicial: 75mg MID-150mg BID Idoso frágil ≤ 75 mg MID Usual: 300 a 600 mg BID ou TID Máxima: 600 mg	A cada 3 a 7 dias	4 a 8 sem.	Hepatotoxicidade Trombocitopenia Risco de IC em cardiopatas Desmame semanal
Tramadol → Dor neuropática aguda ou exacerbações. → Neuropatia relacionada ao câncer	II ³ III ¹ I ³ I ³	4,7 / 12,6	Inicial: 37,5 mg em apresentações com paracetamol 325 mg ou comp. 50 mg. QID horas ou BID (retard)	Paciente frágil, opcionalmente iniciar e titular com gotas (20 gotas= 50 mg) Diária.		Efeitos adversos dos opioides e serotoninérgicos → mais náuseas Risco de crise serotoninérgica associado a outras drogas
Tapentadol	III-IV ⁶ Indeterminado ¹		50 mg 12/12 h	Incrementos de 50 mg/dose a cada 3 dias		
Opioides fortes (baixas doses)	III ¹ V ^{**3,8}	5,9 / 15,4				
Morfina (NNT p/ alívio de 30%)		3,7				

continua

Quadro 6 - Resumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática

Medicamento	Nível de tto	NNT/ NNH	Dose (diária e número de tomadas) Manter a menor dose efetiva; a de melhor relação efetividade/ efeitos adversos	Progressão:	Tempo de observação para avaliar efetividade	Efeitos adversos / Observações
Oxicodona (NNT p/ alívio de 30%)		5,7 / 4,3				
Outras drogas VO						
Carbamazepina → neuralgia do trigêmeo → outras neuropatias	I ^{1,2,5} III ³ IV ¹		Inicial: 100 a 200 mg MID Usual: 600 a 1200 mg BID Máxima: 1600 mg	100 a 200 mg por semana	6 a 8 sem. na máxima dose tolerada.	Potencial p/ ideação suicida. Monitorar: leucopenia, função hepática e hiponatremia: antes, 2 sem. após mensal por 3 meses e baseado na clínica, a seguir.
Inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS)	III ³ IV ¹					
<i>Cannabis</i> Dose de CBD Máximo de 3% de THC	Evidência negativa ¹		Inicial: 5 mg BID Dose máxima: 40 mg	Aumentos diários a semanais de 10 mg/dia		Potencial para modesta redução da dor em neuropatias periféricas
<i>Nutracêuticos</i> Ac. alfalipoico						
Tópico						
Lidocaina <i>patch</i> 5% → neuralgia pós-herpética → neuropatias periféricas Idoso frágil	I ³ II ^{1,2} II ¹ I ¹	14,7 178	De um fragmento (pode ser cortado) a 3 adesivos	N/A	2 a 4 semanas	Reações locais
Capsaicina 8%	I ³ II ¹	13,2 / 1129	Repetir ciclo a cada 3 meses			Neuropatia diabética, NP-HIV
Capsaicina 0,025 a 0,075% (principalmente, 0,075%)	II ^{1,2}	6,1 18,6	Pacientes que não desejam ou toleram medicação VO. 3 x ao dia Repetir ciclo a cada 3 meses			Neuropatia diabética, NP-HIV Queimação e eritema
Ketamina 5% (Opcionalmente acrescentado ao creme de lidocaina ⁵)						
Clonidina 0,1%		8,33 (ND)				

Continua

Quadro 6 - Resumo dos medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática - concluí

Medicamento	Nível de tto	NNT/ NNH	Dose (diária e número de tomadas) Manter a menor dose efetiva; a de melhor relação efetividade/ efeitos adversos	Progressão:	Tempo de observação para avaliar efetividade	Efeitos adversos / Observações
Lidocaína 10% gel (com ou sem ketamina 2 a 5%, se alodinia) ⁵	I ⁵					
Endovenoso						
Ketamina	III ^{3,5,9}		Iniciar com 0,5 mg/kg infusão por 1 a 5 horas			Sintomas psicomiméticos, hipersalivação, hipertensão transitória, sonolência, tontura, hepa- toxicidade
Lidocaína	III ⁵		5 mg/kg em 1 hora			
Procedimentos neuromodulatórios não invasivos						
EMTr (em alta frequência do córtex motor)	III ^{1,10}	4,2 / 651				
Procedimentos invasivos						
Toxina botulínica	II ³	2,7 / 216,3	50 a 300 unidades a cada 3 meses			
Bloqueio de nervos periféricos	II ⁵					
Bloqueios simpáticos → SDCR	III ^{3,5} Indeterminado ⁷					
Peridural c/ corticoide	III ^{3,5}					
Radiofrequência (RFP) → Radiculopatia cervical e lombar	III ³ Indeterminado ⁷					
Neuroestimulador	III ⁵ IV ^{3,8}					
Bomba IT de infusão de fármacos	III ⁵ V ³					

Obs. A cada 6 a 12 meses, avaliar a possibilidade de desmame de droga.

* Efeitos anticolinérgicos: xerostomia, olho seco, retenção urinária, constipação, visão borrada, midríase.

** Os autores recomendam ketamina, ISRS, outros anticonvulsivantes e bloqueios anestésicos como 3ª linha e neuroestimulador medular como 4ª linha. A seguir, opioides em baixas doses (≤ 50 MED).

*** Referente à concentração de 0,075%

BID = em duas tomadas; Cáps. = cápsula; CICr = depuração de creatinina; Comp. = comprimido; DRESS = síndrome de erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos; EMTr = estimulação magnética transcraniana repetitiva; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IC = insuficiência cardíaca; IT = intratecal; MID = dose única diária; NA = não se aplica ND = Neuropatia diabética; PA = pressão arterial; QID = em 4 tomadas; Qt = quimioterapia; Qti = intervalo Qt do eletrocardiograma; sem. = semana; TID = em 3 tomadas; Tto = tratamento;

1. Grupo de Interesse Especial em Dor Neuropática da IASP (NeuPSIG) (FINNERUP *et al.*, 2015; Soliman *et al.*, 2025) 2. NHS Greater Glasgow and Clyde, 2023; 3. Bates *et al.* (2019); 4. NICE, 2013; 5. MS Québec (Boulanger; Dion; Pim, 2021); 6. Canadian Pain Society, 2017 (Mu A *et al.*, 2017); 7. NeuPSIG Interventional Management (Dworkin *et al.*, 2013); 8. Varshney *et al.*, 2021; 9. Kaye *et al.*, 2025. 10. Diretrizes francesas (Moisset *et al.*, 2020).

Fonte: Bates *et al.*, 2019; Boulanger; Brooks e Kessler, 2017; Dion; Pim, 2021; Campbell *et al.*, 2012; Mu A *et al.*, 2017; Davison; Curhan; Taylor, 2020; NHS Greater Glasgow and Clyde, 2023; Derry *et al.*, 2009; Derry *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013; Finnerup *et al.*, 2015; Kaye *et al.*, 2025. Moisset *et al.*, 2020; Moisset *et al.*, 2024; NICE, 2013; Park *et al.*, 2025. Rosenquist, Aronson e Crowley, 2016; Rugnath *et al.*, 2024; Smith e Pappagallo, 2012; Varshney *et al.*, 2021; Wiffen *et al.*, 2020.

As revisões sistemáticas para o tratamento da dor neuropática apresentam diversas limitações na literatura: modesta eficácia das medicações, grande resposta ao placebo, critérios diagnósticos heterogêneos para dor neuropática e medidas controversas de resultados. Em 2010, revisão sistemática em PVHIV com neuropatia sensitiva não mostrou superioridade em relação ao placebo, com: amitriptilina (100 mg/dia), gabapentina (2,4 gramas/dia), pregabalina (1.200 mg/dia), acetil-L-Carnitina (1 g/dia), lamotrigina (600 mg/dia) e capsaicina tópica 0,075% (quatro vezes ao dia). Só foi encontrada, nessa revisão, evidência para capsaicina 8% e *cannabis* fumada (Bruce *et al.*, 2017).

2.4.2.2 Tratamento da dor em PVHIV e doença renal crônica (DRC)

Doença renal crônica é definida como uma anormalidade da estrutura ou função do rim, presente por mais de três meses, com implicações para saúde. Para o diagnóstico, um dos fatores a seguir deve estar presente (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2024 - KDIGO, 2024):

- a) Marcador de dano renal (um ou mais): albuminúria (relação albumina/creatinina urinária ≥ 30 mg/g ou excreção ≥ 30 mg/24h); desequilíbrio eletrolítico; anormalidades no exame de sedimentação urinária ou outras relacionadas a desordens tubulares; anormalidades detectadas por histologia e/ou estruturais detectadas por imagem; história de transplante renal.
- b) Redução do ritmo de filtração glomerular (RFG): < 60 mL/min/m² (categorias G3a a G5 de RFG).

O RFG é uma importante dimensão na avaliação da doença renal, mas, para melhor análise da DRC, é necessário associar o grau de perda proteica pela urina (albuminúria), vide Quadro 4. Ao se considerar a causa do dano renal e essas duas

variáveis, é possível uma avaliação prognóstica em relação a riscos e planejar os cuidados. Assim, os pacientes devem ser identificados, por exemplo, como tendo uma nefropatia como glomeruloesclerose segmentar e focal relacionada ao HIV (NAHIV), com RFG de 21 mL/min/1.73 m² e uma relação albumina/creatinina urinária de 380 mg/g ou, de forma abreviada, como “NAHIV, G4, A3” (KDIGO, 2024).

Quadro 7 - Prognóstico da DRC pelo RFG e albuminúria (KDIGO, 2024)

				Classificação dos níveis de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentado	Moderadamente aumentado	Intensamente aumentado
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Níveis de classificação RFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal ou alto	≥90	Baixo risco*	Moderadamente aumentado	Risco alto
	G2	Levemente reduzido	60 a 89	Baixo risco*	Moderadamente aumentado	Risco alto
	G3a	Levemente a moderadamente reduzido	45-59	Moderadamente aumentado	Risco alto	Risco muito alto
	G3b	Moderadamente a severamente reduzido	30-44	Risco alto	Risco muito alto	Risco muito alto
	G4	Severamente reduzido	15-29	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto
	G5	Falência renal	<15	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

*Baixo risco, caso não se tenha outros fatores de risco (ex., pressão arterial elevada, hiperglicemia, dislipidemia, tabagismo, obesidade, história de doença cardiovascular, exposição a agentes nefrotóxicos, entre outras).

Referência: Kdigo, 2024.

A infecção pelo HIV se associa a várias formas de acometimento renal: nefrotoxicidade, injúria renal aguda, doença renal crônica e nefropatia associada ao HIV, frequentemente coexistindo mais de uma forma. A nefropatia associada ao HIV (NAHIV) é a forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV. O agravo se manifesta com proteinúria nefrótica e perda de função renal, acometendo frequentemente pacientes negros e aqueles em fases avançadas da infecção. Pode fazer parte da manifestação inicial da doença, inclusive durante a infecção primária pelo HIV, mas raramente ocorre em pacientes com carga viral suprimida. Apesar do achado comum de proteinúria grave e hipoalbuminemia, a maioria dos pacientes não apresenta edema significativo ou hipertensão (Ministério da Saúde, 2018).

Os ARVs podem causar injúria renal aguda e doença renal crônica, seja por nefrotoxicidade direta ou, indiretamente, por alterações metabólicas relacionadas à TARV. Atenção especial deve ser dada aos seguintes fármacos: raltegravir

(potencial causa de rabdomiólise); dolutegravir (inibe a função tubular proximal dos transportadores de creatinina, com aumento dos níveis séricos de creatinina, sem, entretanto, alteração do RFG, medido pelo *clearance* de iomalato ou inulina); tenofovir. São fatores associados à nefrotoxicidade por fumarato de tenofovir disoproxila (TDF): polimorfismos específicos, uso concomitante de ritonavir, idade avançada, baixo índice da massa corpórea e doença renal crônica (DRC). Em pacientes com redução da TFG em 25% da TFG basal ou abaixo de 60 ml/minuto/1,73 m², recomenda-se a substituição do TDF (Ministério da Saúde, 2018).

Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de doença renal crônica em PVHIV são: etnia negra, proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta carga viral, baixa contagem de LTCD4+, diagnóstico de diabetes e hipertensão, idade avançada, tabagismo e obesidade (Ministério da Saúde, 2018).

A dor crônica é mais prevalente entre os pacientes com DRC (53 a 58%) (Mirishova; Hammad, 2018), sendo 49% com dor moderada a forte (Davison, 2018), seja pelas comorbidades relacionadas à gênese do dano renal ou às complicações da DRC, como arteriopatía urêmica calcificante (calcifilaxia), dor óssea relacionada à osteodistrofia renal e, em pacientes dialíticos, artropatia amiloide. Essa associação se relaciona também à piora de qualidade de vida, mais sofrimento psicossocial, insônia e sintomas depressivos. Entre os pacientes em hemodiálise, 60% sofrem de dor crônica moderada a intensa (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

Em pacientes com DRC leve a moderada (RFG \geq 30 mL/min/1,73 m²), o tratamento para dor crônica é o mesmo oferecido aos pacientes sem disfunção renal, salvo pela restrição de AINEs aos pacientes com DRC. Para pacientes com DRC leve (RFG $>$ 45 mL/min/1,73 m²), quando bem indicado, os AINEs podem ser usados na menor dose efetiva e pelo menor tempo possível, especialmente no tratamento da dor aguda. Por outro lado, para pacientes com DRC avançada ou em hemodiálise, muitos analgésicos e adjuvantes devem ter suas doses corrigidas ou não ser usados, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas encontradas no contexto de DRC avançada e o conseqüente risco de intoxicação. Para todos,

técnicas não farmacológicas devem fazer parte do tratamento (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

A individualização da terapêutica é fundamental, devido à grande variabilidade de resposta entre os pacientes. O acompanhamento mais próximo com ajustes cuidadosos permite encontrar a dose mais adequada no sentido de eficácia e segurança para cada paciente. Os ajustes de doses propostos são baseados em dados escassos e na experiência clínica (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

O paracetamol é droga de primeira linha para o tratamento de dor leve a moderada em pacientes com DRC que apresentem dor nociceptiva. A droga é intensivamente metabolizada pelo fígado. Apenas 2 a 5% da dose terapêutica são excretados inalterados na urina (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018). Sua eliminação não é significativamente reduzida na DRC (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). Embora controverso (Davison, 2018; Davison, Curhan e Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018), sua dose acumulada pode ter efeito na piora da evolução da disfunção renal, especialmente com o uso mais frequente. Não é necessária a correção de dose (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). A segurança atribuída ao paracetamol tem sido questionada em estudos mais recentes, que o associam a risco de lesão renal (especialmente em pacientes com reserva diminuída de glutathione, de forma semelhante ao risco de disfunção hepática) e de efeitos adversos gastrointestinais (maior risco de sangramento) e cardiovasculares. O paracetamol é eliminado por hemodiálise, mas não por diálise peritoneal (Mirishova; Hammad, 2018).

Os AINES causam redução significativa do RFG, retenção de água e de sódio, hipertensão e hipercalemia, contribuindo para a progressão da disfunção renal. Comprometem a integridade da mucosa gastrointestinal, inibem agregação plaquetária e aumentam morbimortalidade cardiovascular. Devem ser evitados em pacientes com RFG <60 mL/min/1,73 m², especialmente em maiores de 75 anos de idade (Davison; Curhan; Taylor, 2020). Mirishova e Hammad (2018) são menos liberais, endossando o uso de AINEs apenas em pacientes com RFG >90 mL/min/1,73 m², se jovem e por curto tempo.

Estudos mais recentes, entretanto, consideram aceitável o uso de AINEs em pacientes com DRC moderada a grave, desde que nas menores doses efetivas, por tempo limitado e com medidas de proteção da mucosa gastroduodenal (Mirishova; Hammad, 2018). A DRG não tem influência sobre os níveis séricos de indometacina, ibuprofeno, diclofenaco e piroxicam. Tais AINEs devem ser preferidos por suas meia-vidas mais curtas, menos de seis horas (Bourquin *et al.*, 2008).

Para dores moderadas a intensas não responsivas ao paracetamol acrescenta-se opioide forte, inicialmente em baixas doses, podendo, assim, eliminar o segundo degrau da escada analgésica (opioides fracos), que são drogas de ação imprevisível na DRC avançada, podendo causar toxicidade. Os opioides preferidos são fentanil, metadona e buprenorfina. Drogas de liberação rápida podem ser mais interessantes nessa situação em relação às drogas de liberação controlada (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

A codeína sofre intensa metabolização hepática pela CYP2D6, formando seu metabólito ativo, morfina, que é excretada pelos rins e se acumula em pacientes com DRC. O percentual de conversão é altamente variável, devido ao polimorfismo genético em relação à enzima CYP2D6. Assim, alguns pacientes podem produzir grande quantidade de morfina e de seu metabólito ativo, M6G, que se acumula podendo levar à toxicidade. Há diversos relatos de caso de narcose prolongada com a ingestão de codeína em pacientes com RFG <30 mL/min/1,73 m² (Davison; Curhan; Taylor, 2020). Estudo americano com 140.899 pacientes mostrou ser a codeína a droga de maior risco para alteração do estado mental, queda e fraturas entre os opioides prescritos para pacientes em hemodiálise (Davison, 2018).

De forma semelhante à codeína, o tramadol é metabolizado pelo CYP2D6, formando quantidades variadas, relacionadas a individualidades genéticas, de seu metabólito ativo e mais potente que a droga original, M1. São excretados pela urina 90% do tramadol e de seus metabólitos (60% na forma de metabólitos e 30% inalterados) (Mirishova; Hammad, 2018). Mesmo em baixas doses, o tramadol em pacientes com DRC avançada pode causar efeitos adversos significativos, como depressão do SNC (Davison; Curhan; Taylor, 2020), depressão respiratória, convulsões e síndrome serotoninérgica. A dose recomendada para pacientes com RFG <30

mL/min/1.73 m² é de no máximo 100 mg em duas tomadas e de 50 mg em duas tomadas para pacientes em DRC estágio V ou em hemodiálise (Mirishova; Hammad, 2018).

A morfina tem seus metabólitos ativos (especialmente morfina-6-glicuronídeo - M6G; mais potente que a morfina) acumulados na DRC com RFG <3 0mL/min/1.73 m², levando ao risco de depressão respiratória (retardada em relação à inibição da respiração adversamente causada pela morfina (Davison; Curhan; Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018). Embora, o M6G seja dialisável, sua difusão do SNC é lenta (solúvel em gordura - Mirishova; Hammad, 2018), não sendo completamente removido durante a hemodiálise (Davison, 2018), podendo causar efeito rebote após este procedimento (Mirishova; Hammad, 2018). Seu principal metabólito, morfina-3-glicuronídeo (M3G), não tem efeito analgésico, mas apresenta efeitos neuroexcitatórios, podendo levar a hiperalgesia, clônus e convulsões, quando acumulado (Davison, 2018). O acúmulo de metabólitos aumenta também outros efeitos adversos, como prurido, que pode ter difícil manejo. A dose inicial deve ser dependente do RFG e deve ser em torno de um quarto à metade da dose normal em pacientes com RFG de 10 a 50 mL/min/1.73 m² e não deve ser usada se RFG <10 mL/min/1.73 m² (Mirishova; Hammad, 2018).

A correlação entre níveis plasmáticos de morfina, M3G, M6G e eficácia ou eventos adversos é pobre e inconsistente. As melhores correlações são entre altos níveis de morfina e constipação e de M3G e dano cognitivo (Davison, 2018).

A oxycodona pode ser usada em pacientes com DRC como droga de segunda linha. Em casos de doença avançada pode ser usada caso não se tenha disponível ou não tenha sido efetivo o tratamento com buprenorfina, fentanil e metadona. É eliminada por metabolismo hepático em noroxicodona (45%, metabólito inativo) e oximorfona (19%), metabólito ativo, mais potente que a morfina, mas com menos efeitos adversos (Mirishova; Hammad, 2018), que se acumulam na DRC (Davison, 2018). Em torno de 72% são excretados pela urina, 8% na forma inalterada e o restante na forma de metabólitos (Mirishova; Hammad, 2018).

A oxycodona e seus metabólitos se acumulam na urina (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). A oxycodona tem volume de distribuição relativamente alto, é moderadamente solúvel em água e se liga a proteínas plasmáticas em torno de 50%. Assim como a noroxicodona, é fracamente dialisável, não necessitando de dose adicional pós-hemodiálise (Davison, 2018). Em pacientes com RFG <60 mL/min/1.73 m², a dose inicial deve ser de 30% da normal e titulada lentamente, prolongando-se também o intervalo entre doses. Em estágio V de DRC deve ser evitada, embora seja dialisável. Mirishova e Hammad (2018) recomendam a redução de 50% da dose de oxycodona na DRG leve e em 75%, além do aumento do intervalo entre doses, em casos avançados de DRG.

A metadona é excretada na sua maior parte pelas fezes, mas 20% são excretados inalterados pela urina. Em pacientes anúricos é exclusivamente excretada pelas fezes, sem acúmulo da droga. As drogas, assim como seus metabólitos, não parecem ser removidas pela hemodiálise, não necessitando de reforço da dose nessa situação (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). Parece não haver acúmulo da droga na DRC, não necessitando de correção de dose. É droga de escolha em pacientes com DRC (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018).

O fentanil é metabolizado no fígado, sendo apenas 5 a 10% excretados de forma inalterada na urina. Seus metabólitos são inativos (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). Não é removível por hemodiálise (Davison, 2018). Em DRC moderada a grave, a dose deve ser reduzida em até 50% (Mirishova; Hammad, 2018). É considerada segura para pacientes com DRC (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018).

A buprenorfina é metabolizada no fígado. Pouco da droga se encontra em sua forma inalterada na urina. Seus dois principais metabólitos, buprenorfina-3-glucoronídeo (B3G) (metabólito inativo) e norbuprenorfina (metabólito ativo fraco e que não ultrapassa a barreira hematoencefálica, logo, não apresentando efeitos adversos sobre o SNC), são principalmente excretados por via fecal (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020). Em torno 30% da droga e de seus metabólitos são excretados na urina (Mirishova; Hammad, 2018). Parece não ser removida pela HD

e não necessita de dose adicional após hemodiálise (Davison, 2018). A dose na DRC não precisa ser ajustada, devendo ter mais atenção em pacientes em estágio V (Mirishova; Hammad, 2018). Assim como a metadona e o fentanil, é droga de escolha para o tratamento da dor em pacientes com DRC (Davison, 2018; Davison; Curhan; Taylor, 2020; Mirishova; Hammad, 2018).

Os gabapentinoídes são medicações úteis para os pacientes com DRC tanto para o tratamento da dor neuropática, quanto para síndrome das pernas inquietas e sono, mas demandam ajustes de doses. A gabapentina é eliminada pelos rins. Na DRC sua eliminação é significativamente reduzida. A dose de gabapentina deve ser ajustada para esses pacientes em risco de neurotoxicidade e agudização da DRC secundária à rabdomiólise. A dose em pacientes dialíticos é de 100 mg após diálise e em pacientes com DRC V (RFG <15 mL/min/1,73 m²), 100 mg em noites alternadas. A pregabalina deve ter sua dose reduzida em pacientes com RFG <15 mL/min/1,73 m² para 25 mg após hemodiálise ou em não dialíticos, 25 mg a cada duas noites (Davison; Curhan; Taylor, 2020). O Quadro 8 sintetiza as doses recomendadas de gabapentinoídes de acordo com o nível de função renal.

Quadro 8 - Dose de gabapentina e pregabalina na DRC

Nível de disfunção renal (ClCr) TFG (mLs/min/1,73m ²)	Dose	
	Gabapentina	Pregabalina
G3a (45 a 60)	600 a 1.400 mg/dia TID	300 mg/dia MID ou BID
G3b (30 a 45)	300 a 900 mg/dia TID	
G4 (15 a 30)	150 a 600 mg/dia TID	50 a 150 mg/dia MID ou BID
G5	100 a 300 mg (100 mg TID em dias alternados)	25 a 75 mg MID
Hemodiálise (HD)	Dialisável 100 mg em noites alternadas e uma dose extra de 100 mg pós- HD	

ClCr = Depuração de creatinina

Fonte: adaptado de Finnerup *et al.*, 2015; NHS, 2022.

Os efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos (xerostomia, hipotensão postural e sonolência) são mais comuns em pacientes com DRC. Taquiarritmias relacionadas aos tricíclicos são também um problema nesse grupo de pacientes que apresentam mais comumente doenças cardiovasculares. Nesse contexto, deve-se preferir um gabapentinoíde aos tricíclicos (Davison; Curhan; Taylor, 2020). Não há sugestões de dose para a AMT na DRC (NHS, 2022).

A carbamazepina tem pior perfil de segurança que o da gabapentina (Finnerup *et al.*, 2015). Em DRC avançada, entretanto, a CBZ pode ser mais segura, não necessitando de ajuste de doses (Davison; Curhan; Taylor, 2020).

Há poucos estudos sobre ISRSN em pacientes com DRC (Davison, 2018). A duloxetina não deve ser usada em pacientes com ClCr < 30 mL/min (NHS, 2022).

Na abordagem não farmacológica da dor deve-se dar atenção ao manejo de questões psicológicas relacionadas, considerando os fardos da dor musculoesquelética em pacientes com DRC, terapias para liberação miofascial, como manipulação e mobilização, exercícios, termoterapia. Técnicas minimamente invasivas para o controle da dor podem ser úteis, entretanto, deve-se estar atento à disfunção plaquetária e da coagulação em pacientes com DRCs mais avançadas, contraindicações aos procedimentos (Mirishova; Hammad, 2018).

2.4.2.3 Tratamento da dor em PVA e doença hepática crônica

As PVHIVs têm risco aumentado para doença hepática. No Brasil, estima-se que a coinfeção com vírus da hepatite B e com vírus da hepatite C estejam entre 5,3 e 24,3% e 9,2 e 54,7%, respectivamente. Alcoolismo também é mais prevalente nesse grupo de pacientes. Infecção oportunista por micobacteriose é outra potencial causa de dano hepático. Além do mais, são pacientes com diversas comorbidades, em frequente uso de polifarmacoterapia e com prevalência aumentada de doença gordurosa não alcoólica do fígado, esteatose e esteato-hepatite, com potencial desfecho para cirrose. Os ARVs têm potencial hepatotóxico, sobretudo a nevirapina e os inibidores da protease, em especial, ritonavir em dose plena (Ministério da Saúde, 2008; Ministério da Saúde, 2018; Servoss *et al.*, 2006; Sulkowski, 2004; Wit *et al.*, 2002). Além das morbidades, as hepatopatias estão entre as causas mais comuns de mortalidade em PVHIV, sendo responsável por 15% dos óbitos (Ministério da Saúde, 2018).

Lesão hepática induzida por drogas (*Drug induced liver injury*) é uma significativa causa de hepatopatia aguda e crônica. Os agentes mais comumente implicados são

paracetamol, antimicrobianos, AINEs, isoniazida, estatinas e alguns fitoterápicos (Verma; Kaplowitz, 2009).

A toxicidade hepática é um dos efeitos adversos graves mais comumente associados aos ARVs. A apresentação clínica da hepatotoxicidade pode variar de elevação assintomática de transaminases até falência hepática grave (Ministério da Saúde, 2018). São quatro os possíveis mecanismos: reações idiossincráticas, toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito, toxicidade mitocondrial e síndrome inflamatória de reconstrução (Sulkowski, 2004).

Pacientes com transaminases basais dentro dos limites de normalidade (LSN) têm diagnóstico de lesão hepática quando os níveis de alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase se elevam acima do limite superior da normalidade, conforme o sistema de graduação subsequente: grau 1 (1,25 a 3 x LSN), grau 2 (3 a 5 x LSN), grau 3 (5 a 10 x LSN) e grau 4 (>10 x LSN) (Ministério da Saúde, 2018; NIH, 2017). Hepatotoxicidade grave pode ser definida por aumento dos níveis de ALT ou AST até os graus 3 ou 4 durante o tratamento medicamentoso (Sulkowski, 2004).

Os ITRNs, já em desuso (d4T e ddl), e AZT são os ARVs mais associados à *Drug induced liver injury*, geralmente por toxicidade mitocondrial. Podem causar esteatose hepática e acidose láctica após semanas ou meses do início da TARV. Já os ITRNNs podem causar hepatotoxicidade por reação idiossincrática ou por toxicidade direta. A NVP é o ITRNN mais associado à hepatotoxicidade, na maioria das vezes por hipersensibilidade. O efavirenz (EFZ), menos frequentemente, também pode causar hepatotoxicidade, geralmente por ação direta. A lesão hepática associada aos inibidores da protease geralmente ocorre após semanas ou meses do início da medicação. Doses baixas de ritonavir (RTV), usadas para reforço farmacocinético dos outros inibidores da protease, não parecem aumentar o risco de hepatotoxicidade. Entretanto, hepatite e falência hepática têm sido relatadas com TPV em combinação à RTV. O atazanavir (ATV) causa comumente hiperbilirrubinemia indireta (não associada à lesão hepática) e normalmente não necessita de descontinuação do tratamento (Ministério da Saúde, 2018).

Elevações isoladas da gamaglutamil transferase podem ser consideradas reflexo de indução enzimática, em vez de representarem dano hepático (Núñez *et al.*, 2001).

Usualmente, não há correlação satisfatória entre os níveis de aumento de ALT e a gravidade da doença hepática (Verma; Kaplowitz, 2009). Entretanto, a icterícia (bilirrubina $\geq 3 \times$ LSN) está associada a pior prognóstico, com mortalidade em torno de 10% (Núñez *et al.*, 2001).

Os analgésicos mais hepatotóxicos são nimesulida, diclofenaco e paracetamol. A toxicidade pelo paracetamol se dá quando se esgotam as reservas hepáticas de sulfato e glicuronídeo, desviando o metabolismo para uma via secundária de oxidação por enzimas do citocromo P450. O metabólito tóxico formado N-acetil-pbenzoquinonaimina tem ação hepatotóxica em pacientes com limitada reserva de glutathione. Dessa forma, os pacientes desnutridos e etilistas têm risco aumentado de dano hepático pelo paracetamol (Mirishova; Hammad, 2018).

2.4.2.4 Interações medicamentosas entre drogas para o tratamento da dor e TARVS

O potencial para interação entre drogas deve ser observado toda vez que se inicia um novo medicamento para o paciente em TARV. Efeitos adversos como fadiga, náuseas e outros relacionados à toxicidade podem ser observados, assim como perda de efetividade da TARV, descontrole da infecção e desenvolvimento de resistência à TARV. E, de forma contrária, as PVHIVs ficam em risco de toxicidade ou perda de efetividade de outras medicações em uso pelas interações medicamentosas com os ARVs. Pacientes idosos, por suas alterações fisiológicas ou comórbidas e, logo, farmacocinéticas e pelo maior risco de polifarmácia, são mais vulneráveis às interações medicamentosas. Assim como pacientes em tratamento com múltiplos médicos/especialistas com fraca comunicação entre os profissionais. Torna ainda mais desafiador o fato de PVHIVs fazerem mais uso de tabaco, álcool e drogas ilícitas, substâncias que também guardam vias metabólicas comum com os ARVs (Desai *et al.*, 2020).

A maioria das interações medicamentosas com os ARVs se dá pelo metabolismo hepático (especialmente sistema enzimático P450), sendo também substratos de

diversos transportadores, vide Quadro 9. A própria infecção ativa pode alterar a expressão de transportadores de drogas no intestino e de enzimas metabólicas. Drogas que alteram a acidez gástrica, inibam ou induzam a CYP3A4 e/ou interfiram na função de transporte da glicoproteína P (gpP) no intestino podem afetar a absorção dos ARVs (como ATV, entre outros). Drogas com maior potencial de interação devem ser evitadas, procurando-se medicações alternativas. Caso não seja possível, a carga viral deve ser monitorizada mais próxima, avaliando-se a necessidade de ajuste da TARV (Desai *et al.*, 2020; Faragon *et al.*, 2022; Quershi, 2022).

De forma semelhante, deve-se ter atenção às medicações em uso pelo paciente, à introdução ou troca da TARV. Por exemplo, um paciente em tratamento de dor crônica com metadona e esquema de TARV com efavirenz (indutor da CYP), se tem esta droga substituída por dolutegravir, apresentará aumento do risco de toxicidade pela metadona. Assim, a dose do opioide deve ser concomitantemente reduzida (Faragon *et al.*, 2022).

Além do citocromo P450 (especialmente CYP3A4), tem relevante papel no metabolismo do dolutegravir a uridina difosfato - glicoroniltransferase, importante enzima metabólica de fase 2 na transformação de bilirrubina não conjugada em conjugada e com ação em diversos outros substratos como fenóis, álcoois, aminas e ácidos graxos (Quershi, 2022).

Os ITRNNs são metabolizados pelo fígado, especialmente pelas isoenzimas CYP3A. Benzodiazepínicos e metadona são drogas que interagem com esse grupo de ARVs (Quershi, 2022).

Os inibidores da protease são também metabolizados pelo fígado, em especial pela isoenzima CYP3A. O uso de substratos da enzima CYP3A4 com margem mais estreita de segurança pode resultar em meia-vida de eliminação mais prolongada e acúmulo tóxico da droga. São exemplos, derivados da ergotamina: benzodiazepínicos, anticonvulsivantes e metadona (Faragon *et al.*, 2022; Quershi, 2022).

Os ARVs são mais bem absorvidos em um pH mais ácido. Os inibidores de bomba de prótons podem reduzir a absorção dos ARVs, especialmente do atazanavir, sobretudo quando não potencializado pela associação com ritonavir. O atazanavir deve ser usado 12 horas ou mais após a administração do inibidor de bomba de próton e a dose deve ser limitada a omeprazol 20 mg; pantoprazol 40 mg; lansoprazol 30 mg; esomeprazol 20 mg. No caso de uso concomitante com bloqueador H2 (famotidina), administrar ATV associado a ritonavir após, pelo menos, 10 horas da administração do bloqueador H2 (famotidina até 40 mg/dia ou até 80 mg/dia, caso o paciente tenha o EFZ no esquema de TARV). Com darunavir não há interação significativa. Doses diárias de até 40 mg de omeprazol são consideradas seguras (Faragon *et al.*, 2022).

Os inibidores de integrase têm sua absorção potencialmente reduzida no intestino por cátions polivalentes. Caso seja necessária a coadministração, ARVs desse grupo devem ser administrados ao menos duas horas antes ou seis horas após a ingestão de suplementos contendo cátions, como laxativos ou antiácidos (bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, compostos básicos de alumínio e de magnésio) contendo cátions, suplementos de Ferro, Cálcio ou Magnésio e sucralfato (Quershi, 2022).

Os ITRNs não são metabolizados pelo citocromo P450. O uso concomitante de alopurinol e didanosina pode levar à toxicidade fatal por falência hepática, neuropatia periférica, pancreatite e acidose láctica (Quershi, 2022).

Quadro 9 - Vias metabólicas comuns aos principais ARVs, analgésicos e adjuvantes para o tratamento da dor

CLASSE	DROGA	VIA METABÓLICA (substrato para):	AÇÃO INDUTORA	AÇÃO INIBIDORA
ITRNNs	Efavirenz (EFZ)	CYP2B6 (principal) CYP3A4 CYP2A6	CYP3A4 (forte) gpP	CYP3A4 (fraco)
	Nevirapina (NVP)	CYP3A4 CYP2B6	CYP3A4 CYP2B6	
IPs	Atazanavir (ATV)	CYP3A4 gpP	gpP	CYP3A4 gpP UGT1A1
	Darunavir (DRV)	CYP3A4 gpP	gpP	CYP3A4
	Lopinavir (LPV)	CYP3A4 gpP		CYP3A4
	Ritonavir (RTV) Ampla interação sobre CYP450	CYP3A4 CYP2D6 gpP	CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2B6 UGT1A1	CYP3A4 (potente) CYP2D6 (fraca) gpP
Inibidores de Integrase	Dolutegravir (DTG)	CYP3A4 (fraco) gpP UGT1A1		Transportadores renais OCT e MATE
	Raltegravir (RAL)	UGT1A1		
ITRN Não são metabolizados pelo CYP 450	Tenofovir (TDF)	-	-	-
	Lamivudina (3TC)	-	-	-
	Zidovudina (AZT)	-	-	-
	Abacavir (ABC)	UGT1A1	-	-
	Didanosina (ddi)	-	-	-
	Estavudina (d4t)	-	-	-
Analgésicos comuns (Analgésicos/ antipiréticos)	Dipirona / 4-metil-amino-antipirina	CYP3A4 CYP2B6 (?) CYP2C8(?) CYP2C9 (?)		
	Paracetamol			
AINEs	Diclofenaco			CYP3A
	Inibidores seletivos COX2	CYP3A (Etoricoxibe)		CYP2D6 (Celecoxibe)
Opioides CYP3A4 CYP2D6 CYP2B6 CYP2C9 CYP2C19 UGAT1 UGT	Tramadol	CYP3A4 CYP2B6 CYP2D6 (metab. ativo)		
	Codeína	CYP2D6 (metab. ativo) CYP3A4 UGT2B7		
	Morfina	CYP3A4 (metab. fraco) UGT2B7 (MG3 e MG6) ggP		
	Metadona	CYP3A4 CYP2B6 CYP2D6 CYP2C9 CYP2C19 ggP		CYP2D6 gpP
	Oxicodona	CYP3A4 (metab. ativo) CYP2D6 UGT2B7		
	Fentanil	ggP CYP3A		
	Buprenorfina	CYP3A4 (30%) UGAT1A. UGT2B7		gpP

continua

Quadro 9 - Vias metabólicas comuns aos principais ARVs, analgésicos e adjuvantes para o tratamento da dor - concluí

CLASSE	DROGA	VIA METABÓLICA (substrato para):	AÇÃO INDUTORA	AÇÃO INIBIDORA
Anticonvulsivantes	CBZ / OXBZ	CYP450 (CYP3A4) UGT1A1	CYP3A4 CYP2D6 UGT1A1	
Antidepressivos	Tricíclicos (AMT)	CYP3A CYP2D6		gpP
Corticoides	Prednisona	CYP3A4 gpP		
	Dexametasona	CYP3A	CYP3A CYP2D6	
Benzodiazepínicos	CYP3A4 CYP2C19 (diazepam)			
Adjuvantes para cefaleias	Verapamil	CYP3A4		CYP3A4
	Atenolol (migrânea)	Eliminação via MATE1 e OCT2		

ITRNNs: inibidores da transcriptase reversa não análogos aos nucleosídeos; IPs: Inibidores da protease; ITRN, Inibidores da transcriptase reversa; UGT: uridinadifosfato-glucoronosiltransferase; UGT1A1: uridinadifosfato-bilirrubina-glucoronosiltransferase; MATE: transportadores de múltiplas drogas e toxinas; OCT: transportadores de cátions orgânicos; CBZ: carbamazepina; OXBZ: oxcarbazepina; AMT: amitriptilina; Metab: metabólito;
Fonte: Amr; Fragoso, 2018; Desai *et al.*, 2020; DRUGBANK, 2022; Faragon *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2019; Quershi, 2022.

Muito das interações medicamentosas é teórico, baseado não em dados diretos ou evidências, mas especulado a partir do conhecimento de propriedades farmacocinéticas das diversas drogas. Assim, em geral, não se tem precisa correlação entre interações medicamentosas preditas e farmacocinética *in vivo*. Além do mais, grande variabilidade interindividual existe. Assim, resultados observados em pequenas amostras podem não ser adequados para um paciente específico (Faragon *et al.*, 2022).

Atenção deve ser dada às comorbidades e drogas usadas pelo paciente ao iniciar a TARV e às suas alterações. Os pacientes devem ser orientados quanto ao risco de interação medicamentosa, incluindo drogas de compra livre de receita e fitoterápicos (Faragon *et al.*, 2022; Quershi, 2022).

Drogas com potencial interação medicamentosa, como lítio, carbamazepina e lamotrigina (usadas na medicina da dor como estabilizadores do humor, no tratamento da dor neuropática (Finerup *et al.*, 2015) e da cefaleia em salvas - lítio (Suri; Ailani, 2021), devem ter seus níveis séricos monitorizados. A carbamazepina e a oxcarbazepina são drogas de primeira linha no tratamento da neuralgia do

trigêmeo (Lambru; Zakrewska; Matharu, 2021) e quarta linha para outros tipos de dor neuropática (Finerup *et al.*, 2015). Entre os anticonvulsivantes usados como adjuvantes no tratamento da dor, esses são os que apresentam o maior potencial de indução do sistema CYP450 (fenobarbital e fenitoina não são usados na terapia da dor por via sistêmica) (Brise; Derry; Moore, 2012). A coadministração desses fármacos não é recomendada.

Diversos ARVs podem ter suas concentrações plasmáticas reduzidas (vide Quadro 5). Caso os potenciais benefícios superem os riscos, monitorar eficácia e efeitos adversos. A UGT1A1 é de fundamental importância no metabolismo do dolutegravir (DTG) e é fortemente induzida pela CBZ. No caso dessa associação, deve-se aumentar a dose de DTG para 50 mg de 12 em 12 horas (Song, 2016). Não se recomenda a associação de CBZ com raltegravir. A lamotrigina tem seu efeito reduzido com a coadministração de EFZ e de RTV (Faragon *et al.*, 2022).

Também como uma opção para o tratamento da cefaleia em salvas (Suri; Ailani, 2021), o verapamil deve ter sua dose reduzida em 50% e titulada cuidadosamente quando em associação com inibidores da protease, principalmente ritonavir. O atenolol, droga de primeira linha para o tratamento profilático da migrânea, é eliminado via OCT2 e MATE1, as quais são inibidas pelo DTG, aumentando o nível de atenolol com a coadministração. Para o início de terapêutica com atenolol, começar com a menor dose e titular lentamente até atingir resposta clínica. Se o paciente já faz uso de atenolol e iniciará DTG, monitorar efeitos adversos do atenolol e, se necessário, reduzir a dose. Seu uso é seguro com os inibidores da protease (Faragon *et al.*, 2022).

Entre as drogas de primeira linha para o tratamento da dor neuropática (Finerup *et al.*, 2015), a pregabalina é um anticonvulsivante sem aparente interação com os ARVs (Faragon *et al.*, 2022). Os antidepressivos tricíclicos, assim como os inibidores da protease, podem alargar o intervalo Qt. Caso não possam ser substituídos e, se usados em altas doses, é fundamental monitorização eletrocardiográfica e de efeitos adversos cardíacos (Faragon *et al.*, 2022).

A dipirona é rapidamente hidrolisada em 4-metil-amino-antipirina, fração ativa que é metabolizada por oxidação em 4-formil-amino-antipirina e em 4-amino-antipirina via N-demetilação, processo mediado pela CYP3A4, com possível contribuição das CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9. 4-formil-amino-antipirina é um metabólito terminal. 4-amino-antipirina é metabolizado pela N-acetil-transferase em 4-acetil-amino-antipirina. A droga inalterada só pode ser encontrada após administração endovenosa (DRUGBANK, 2022).

Os AINEs, assim como outras drogas nefrotóxicas, devem ser evitados no paciente em uso de TDF, pelo aumento do risco de nefrotoxicidade. Se imprescindível, usar a menor dose efetiva. O topiramato se associa a aumento de risco de desenvolver nefrolitíase. Sua associação com TDF reforça a atenção quanto à função renal (Faragon *et al.*, 2022). O EFZ pode aumentar a concentração plasmática dos AINEs sem significância clínica conhecida. Recomenda-se usar a menor dose efetiva possível, especialmente em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, com risco aumentado para complicações gastrointestinais, disfunções renal ou hepática e idosos (*European AIDS Clinical Society - EACS*, 2022). Inibidores da bomba de prótons e antagonistas H2 reduzem a acidez gástrica e o risco de úlcera gastroduodenal. Alguns ARVs, como o atazanavir, necessitam de um meio ácido para absorção (Bruce *et al.*, 2017).

Os opioides apresentam mecanismos de metabolismo diversos e complexos, com formação de metabólitos ativos e inativos. As interações medicamentosas são pouco claras. Mais atenção deve ser dada à associação com ritonavir. No caso do tramadol, por exemplo, inibidores da CYP3A4 reduzem seu metabolismo por essa via, mas deixa a via da CYP2D6 livre para formação do metabólito ativo e mais potente que o tramadol, O-desmetil-tramadol (M1). Quando associado ao RTV, seus efeitos adversos e colaterais devem ser monitorizados e, se necessário, sua dose deve ser ajustada. RTV e ATV podem aumentar significativamente a concentração plasmática da buprenorfina (em até 67% com a associação das duas drogas) e de seu metabólito ativo, norbuprenorfina pelo ATV (Desai *et al.*, 2020; Faragon *et al.*, 2022), com alguns indivíduos experimentando sedação excessiva (Bruce *et al.*, 2017). Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) inibem CYP3A4, aumentando níveis séricos de oxicodona até três vezes. Redução de dose de oxicodona pode ser necessária.

Quanto ao fentanil, o RTV inibe seu metabolismo, reduzindo sua depuração em 67%, requerendo precauções na prescrição (Desai *et al.*, 2020; Faragon *et al.*, 2022).

O EFZ pode aumentar os níveis séricos de morfina. Deve-se atentar para sinais de intoxicação por opioides, especialmente sedação e comprometimento ventilatório. Já na associação EFZ e oxicodona ou metadona, o metabolismo dessas é acelerado (metabólitos inativos ou de baixa efetividade), podendo ser necessário o ajuste de doses (EACs, 2022; Faragon *et al.*, 2022). No caso da metadona, abstinência é comum e a necessidade de aumento de dose é provável, assim como na associação com NVP (Bruce *et al.*, 2017). A concentração plasmática de buprenorfina também se reduz na associação com EFZ. Geralmente os pacientes não apresentam sintomas de abstinência e a dose não precisa ser corrigida, mas faz-se necessária a atenção a esses sintomas. Em relação ao tramadol, o EFZ reduz sua concentração sérica sem alterar as vias de metabolização em M1 (EACS, 2022; Faragon *et al.*, 2022).

A buprenorfina, a despeito das interações farmacológicas apresentadas, pode ser administrada com qualquer esquema de TARV. A metadona, quando associada à AZT, requer a diminuição da dose desta (Bruce *et al.*, 2017).

A inibição da gpP pelo RTV pode potencializar os efeitos dos opioides no SNC. Morfina-6-Glicuronídeo (M6G) é um metabólito ativo da morfina mais potente do que a droga original. A coadministração de morfina com DRV, LTV, ATV reduz o nível sérico de morfina e aumenta o de M6G (EACS, 2022).

Os corticosteroides têm algumas indicações no manejo do paciente com dor crônica. Prednisona é frequentemente usada na artrite reumatoide, em fases mais precoces e com inflamação pronunciada, na SDCR (Harden *et al.*, 2022; Jamroz; Berger; Winston, 2020) e na cefaleia em salvas (Suri; Ailani, 2021). Dexametasona pode ser usada em casos de dor óssea oncológica, na obstrução intestinal maligna, nas metástases cerebrais, compressão maligna da medula espinhal e de outras estruturas nervosas e como antiemético (Fallon *et al.*, 2018; Swarm *et al.*, 2019). Injetáveis podem ser usados via intra-articular, perineural (especialmente nas

síndromes compressivas malignas ou não), peridural, peritendíneo, nas lesões ligamentares e nas entesopatias (Lennard, 2012). Prednisona é substrato para CYP3A4 e gpP. O uso por curto tempo não requer atenção especial. Por longo tempo, o paciente deve ser monitorizado para síndrome de Cushing, especialmente com o uso de inibidores da protease. Dexametasona deve ser evitada em pacientes com uso de inibidores da protease. A menos que os benefícios esperados superem os riscos, não se devem usar injeções de betametasona e triancinolona. Não há restrições especiais ao uso desses corticoides com ITRNs e inibidores da integrase. A associação de dexametasona com EFZ deve ser evitada. Se usada por longo tempo, a eficácia da TARV deve ser monitorizada mais próximo (Faragon *et al.*, 2022).

Além de as doenças psiquiátricas serem mais comuns nos pacientes com dor crônica, sintomas angustiantes de estresse, ansiedade, medo e insônia são comuns nesses pacientes. Todos esses sintomas podem ser aliviados com os benzodiazepínicos. Ademais aos efeitos ansiolítico e hipnótico, os benzodiazepínicos (BZDs) têm também ação relaxante muscular. Embora essas drogas causem tolerância, dependência e diversos efeitos colaterais e não devessem ser empregadas por períodos maiores que 1 mês, o uso crônico dos BZDs é frequente entre os pacientes com dor crônica. A adoção concomitante de BZDs e opioides aumenta o risco de depressão respiratória e morte. Em torno de 30% das mortes por opioide têm o uso concomitante de benzodiazepínicos (Pergolizzi; LeQuang, 2020).

A associação dessas drogas aumenta o risco de morte 10 vezes (Pergolizzi; LeQuang, 2020). Ambas as classes são substratos da CYP3A4. Os benzodiazepínicos, ao inibirem a CYP3A4, reduzem o metabolismo dos opioides (Ji *et al.*, 2019). O CDC, em sua diretriz para o tratamento da dor crônica, orienta evitar sempre que possível essa associação. Pneumopatas, portadores de síndrome da apneia obstrutiva do sono, idosos e pacientes em uso de outros depressores do SNC, como álcool e gabapentinoides, têm risco aumentado. Altas doses (diazepam > 40 mg/dia e morfina >200 mg/dia ou equivalentes de outros benzodiazepínicos e opioides) aumentam o risco (Babalonis; Walsh, 2015; Dowell *et al.*, 2022).

O ritonavir pode aumentar a concentração plasmática do alprazolam pela inibição da CYP3A4 e reduzir também o metabolismo do diazepam. Caso sejam utilizados, deve-se ficar atento quanto à sedação excessiva. O efavirenz, por sua vez, reduz os níveis plasmáticos do diazepam e do alprazolam, devendo-se atentar a sinais de abstinência em pacientes em uso crônico de BZDs que iniciam com EFZ. A melhor opção é o lorazepam. A associação de ITRNs ou de inibidores da integrase não tem muitas repercussões (Faragon *et al.*, 2022).

O zolpidem e a trazodona podem ser melhores opções aos benzodiazepínicos para o tratamento da insônia (Babalonis; Walsh, 2015). Ritonavir pode aumentar a concentração de zolpidem e de trazodona. Deve-se se iniciar o tratamento com a menor dose efetiva e monitorizar para efeitos adversos como sedação excessiva. O efavirenz pode reduzir a concentração plasmática de zolpidem, mas sem necessidade de ajuste de doses. O uso associado a ITRNs e inibidores da integrase é seguro (Faragon *et al.*, 2022).

Quadro 10 - Interações medicamentosas entre ARVs, analgésicos e adjuvantes

	ARV A/A/S	ITRNNs		IPs				Inibidores da Integrase		ITRN						
		EFZ	NVP	ATV	DRV	LPV	RTV	DTG	RAL	TDF	3TC	AZT	ABC	ddo	d4t	
Analg	Dipirona			IR		IR						mielo	↑ABC			
	Paracetamol	ok				ok		ok				ok				
Aine	Não seletivos	↑	ok			ok		ok		IR	ok	ok	ok	ok	ok	
	Celecoxibe*	↑														
Opioide	Tramadol	ok		ok	ok	ok	!	ok							ok	
	Morfina	↑Mor														
	Oxicodona	↓Oxcd				↑	↑ (2-3x)									
	Buprenorfina	↓Bup		↑Bup			Tx									
	Metadona	↓↓Met	!↓Met	↑Qti	↓Met	↓↑Qti					ok				ok	
Corticoides	Prednisona							Cushing								
	Dexametasona	↓EFZ														
	Metilpred, betametasona Triancinolona							Tx	ok	ok					ok	
Anti dep	ADT					↑Qti									ok	
	ISRSN															
Anticonvulsivantes	Pregabalina	ok				ok		ok							ok	
	CBZ / OXBZ	↓EFZ e NVP!						↓RTV!	↓DTG e RAL	↓TDF		Tx				
		Evitar. Se realmente necessário, monitorizar eficácia e toxicidade.														
Adjuvantes p/ cefaleia	Lamotrigina	↓LMG						↓LMG								
	Atenolol (migrânea)			ok				ok	↑Atenolol							
	Verapamil (Cef. Salvas)							↑Verap**								
BZD	Alprazolam	↓		↑	↑	↑	↑									
	Diazepam Clonazepam								ok						ok	
	Alopurinol														Tx	

A/A/S = analgésicos/adjuvantes/sintomáticos; Antidep = antidepressivos; Analg = analgésicos comuns; ↑, aumenta nível sérico da droga; ↓, diminui nível sérico da droga; IR = aumento do risco de insuficiência renal ou da piora da função renal; mielo = aumenta o risco de mielossupressão ou piora da mesma; ! = monitoriza eficácia e efeitos adversos; ↑ Qti = potencial para aumento do intervalo Qt e *torsades de pointes*; Mor = morfina; OXCD = oxicodona; Bup, buprenorfina; Met = metadona; ADT = antidepressivo tricíclico; BZD = Benzodiazepínicos; ok = sem descrições de interação medicamentosa importante c/TARV; CBZ, carbamazepina; OCBZ = oxcarbazepina; LMG = lamotrigina; Metilpredinis = metilprednisolona Tx = aumenta o risco de toxicidade ou a gravidade da mesma; cef = cefaleia; Verap = verapamil;

*Cox2 seletivo ** reduzir dose de verapamil em 50%.

Fonte: Desai *et al.*, 2020; DRUGBANK, 2022; EACS, 2022; Faragon *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2019; Quershi, 2022.

2.4.2.5 Tratamento não farmacológico da dor

Antigamente conhecidas como técnicas alternativas e complementares, os termos têm significados distintos. Complementar refere-se ao uso de abordagens não convencionais na medicina convencional e, alternativa conota, em substituição à medicina convencional. O termo integrativo diz respeito a cuidados integrativos em saúde, enfatizando abordagem focada no paciente em cuidados de saúde e bem-estar, sempre incluindo aspectos mentais, emocionais, espirituais, funcionais, sociais e comunitários. O termo contempla as abordagens convencionais e complementares juntas de forma coordenada (NIH, 2023). No Brasil, conhecidas como Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, 29 procedimentos são oferecidos pelo Sistema Único de Saúde por meio de política nacional do Ministério da Saúde (2022c).

A despeito do tratamento adequado da dor, mais de 60% dos pacientes com dor crônica na população geral apresentam pobre ou nenhuma melhora e frequentemente exibem efeitos adversos (Voute; Morel; Pickering, 2021). Há escassez de possibilidades farmacoterápicas capazes de aliviar, de forma significativa, a dor da polineuropatia relacionada ao HIV (Aly; Masocha, 2020).

Abordagens físicas, psicológicas e nutricionais incluindo *biofeedback*, terapias de relaxamento, TCC, meditação, acupuntura, TENS e suplementação nutricional são possibilidades terapêuticas não farmacológicas para o tratamento da dor (NIH, 2023).

A educação do paciente é fundamental para o seu entendimento da doença e participação ativa no tratamento, sendo capaz de interferir na percepção da dor. Diversos temas podem ser discutidos para mais informação e ampliação do conhecimento do paciente sobre o problema, como fisiopatologia, fatores causais e agravantes e aspectos multidimensionais da dor, modificando a ideia limitada da dor como lesão ou doença e reconhecê-la como um alarme, mas sem o medo excessivo de movimentar, exercitar e piorar a dor (cinesiofobia), assim como aprender estratégias diversas de enfrentamento, convívio com e controle da dor, seguras e efetivas. As estratégias de enfrentamento utilizadas têm o objetivo de mudar

crenças, medos e mitos do paciente sobre a dor (Pontim *et al.*, 2021). Trata-se de componente central para transformação nos cuidados ao paciente com dor e crucial para permitir seu auto manejo (Tauben e Stacey, 2024).

Pontin *et al.* (2021) avaliaram um programa de educação em dor em pacientes com dor musculoesquelética abordando os temas: aceitação, alarme da dor, sono, relaxamento, pensamentos negativos, retorno às atividades, relacionamento e exercícios. Os participantes apresentaram significativas mudanças na representação cognitiva da doença (*Brief Illness Perception Questionnaire*), sensibilização central (Inventário de Sensibilização Central), catastrofização, dor, qualidade de vida e nos aspectos físicos e global do *Short-Form Health Survey* (Pontin *et al.*, 2021).

Recomenda-se que as seguintes informações sejam incluídas nas discussões em psicoeducação: a natureza da dor crônica como doença crônica, com períodos de alívio e de piora da dor; expectativas quanto ao tratamento; importância de ambos os componentes do tratamento, farmacológico e não farmacológico; riscos e benefícios dos possíveis tratamentos; e o uso seguro das medicações prescritas (Bruce *et al.*, 2017).

A terapia cognitiva comportamental tem forte recomendação e moderado nível de evidência para dor crônica. Ajuda o indivíduo a considerar a eficácia de seus pensamentos para mudar comportamentos, evidenciando e corrigindo pensamentos mal adaptados e distorções cognitivas. Promove o maior senso de responsabilidade do paciente como figura central e ativa do tratamento e desenvolve comportamentos adaptativos, como a prática de exercícios físicos ao abordar comportamentos mal adaptativos, como cinesiofobia. Pode ser também útil para desenvolver estratégias para o enfrentamento de ansiedade relacionada à dor (Bruce *et al.*, 2017) e de distúrbios do sono frequentes em pacientes com dor crônica (Malfliet *et al.*, 2024).

As diretrizes francesas de dor neuropática recomendam o TCC como terapia de segunda linha (Moisset, X *et al.*, 2020). Na revisão (*guidelines*) da IDSA de manejo da dor em PVHIV foram encontrados dois estudos com TCC nesses pacientes. Um estudo demonstrou efeitos modestos em dor e funcionalidade e outro, específico em

NP, mostrou melhores resultados em relação ao grupo de psicoterapia de suporte. Em comum, ambos tiveram irrisória aderência (Bruce *et al.*, 2017).

Programas de automanejo da dor são baseados em intervenções de TCC que estimulam o desenvolvimento de comportamentos que focam no automanejo da dor em vez de componentes cognitivos e comportamentais. Psicoeducação é um componente comum de intervenções de automanejo (Bruce *et al.*, 2017).

Hipnose tem forte recomendação para dor PNSD-HIV com baixa evidência. Instruções e vídeos foram usados para possibilitar a prática de auto-hipnose. Outros estudos fora do contexto de HIV se mostraram positivos para dor generalizada e lombalgia (Bruce *et al.*, 2017). Apresenta efeito aditivo quando associado a TCC (Tauben e Stacey, 2024).

Acupuntura provou ser efetiva para lombalgia e gonalgia (Mirishova; Hammad, 2018). Em ensaio clínico randomizado com 250 pacientes, a acupuntura não se mostrou efetiva no tratamento da dor neuropática associada ao HIV (Shlay Jet *al.*, 1998). Mais recente (2014), estudo duplo-cego com 12 sessões em seis semanas, em PNSD-HIV, com a associação de acupuntura e moxabustão (vs *sham* acupuntura e moxabustão placebo), houve significância estatística na melhora da dor no grupo intervenção no seguimento de três semanas a partir do término da intervenção, com redução da efetividade em seguimentos seguintes. Estudos observacionais menores em PNSD-HIV também mostram efetividade, um deles com eletroacupuntura. Frente à possibilidade de alívio de sintomas e poucos efeitos adversos, pode ser considerada uma tentativa a ser oferecida a esses pacientes (Bruce *et al.*, 2017).

Exercícios aquáticos podem melhorar a dor lombar, com ganho funcional. Exercícios aeróbicos e treinos de força supervisionados são fundamentais no manejo da fibromialgia. *T'ai chi* tem demonstrado efeitos positivos em dor relacionada a artrites (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

Diversos autores têm estudado danças no tratamento da dor. A maioria com dança aeróbica e biodança. Especialmente quando praticada por 60 a 150 minutos por

semana, os resultados têm sido animadores para uma série de condições de dor primária e secundária musculoesquelética, com redução de escores de dor, melhor experiência, aceitação e enfrentamento (Hickman *et al.*, 2022).

Yoga é uma terapia corpo-mente ancestral originada na Índia há aproximadamente 4.000 anos, que trabalha exercícios de respiração (*pranayama*), postura (*asanas*) e meditação (*dhyana*) (Wren *et al.*, 2011). Pode trazer significativo alívio da dor em pacientes com diversas condições de dor crônica (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Melhora também a *performance* no trabalho e reduz depressão (Schmid *et al.*, 2019). É eficaz no tratamento da lombalgia, que é um bom modelo para *Yoga*, uma vez que é uma dor musculoesquelética que envolve o evitamento de determinadas posturas pelo paciente além de sofrimento psíquico. Mostrou-se efetiva também para o tratamento de cervicalgia, cefaleias, artrite reumatoide e outras dores musculoesqueléticas (Bruce *et al.*, 2017). Os exercícios são muitas vezes adaptados para percepção corporal, relaxamento e exercícios progressivos de força de grupos musculares da coluna e pélvis. Nota-se significativa redução dos escores de dor e ganho funcional (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Wren *et al.*, 2011). *Yoga*-meditação em pacientes com HIV reduz estresse, depressão e ansiedade. Apresenta ainda efeito positivo imediato e por longo tempo sobre a contagem de LTCD4+ (Jiang; Hou; Sun, 2021).

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é um método de neuromodulação não invasiva que modula a atividade neural por meio da administração de pulsos magnéticos para regiões corticais específicas (Radiansyah; Radi, 2023) Para dor neuropática, mostrou-se efetiva sobre o córtex motor (M1) e na modalidade de alta frequência (Radiansyah; Radi, 2023).

Terapias não farmacológicas baseadas em evidências precisam ser mais investigadas e disseminadas (Merlin *et al.*, 2021).

2.4.2.5.1 *Dieta e nutracêuticos*

Nutracêuticos são produtos isolados ou purificados de alimentos contendo em sua composição compostos bioativos, geralmente, vendidos na forma medicinal como

suplementos ao invés de alimentos. Engloba um amplo espectro de componentes: vitaminas, minerais, ervas e outros produtos botânicos, aminoácidos...

Em planos terapêuticos mais abrangentes, a dieta otimizada é reconhecida como uma valiosa estratégia de mudança de estilo de vida, com melhora de resultados no manejo da dor crônica. Fatores comuns a essas abordagens, como perda de peso, qualidade nutricional, densidade nutritiva, têm importante papel na modulação da dor, especialmente pelo impacto sobre estresse inflamatório/oxidativo. Dessa forma, dietas específicas conhecidas por seus grandes valores e qualidades nutricionais, como a mediterrânea, conseguem atingir esses objetivos e reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados, eliminando cores artificiais, preservativos, saborizantes. A redução do consumo de alimentos ultraprocessados implica redução de carboidratos refinados e, logo, de altos índices glicêmicos e altas respostas de insulina. A hiperinsulinemia está associada a condições como fibromialgia e a sensibilização mediada pela glia de nociceptores em neuropatia diabética. Níveis glicêmicos continuamente mais altos e a consequente hiperinsulinemia também geram produtos finais da glicação avançada, sensibilizando nociceptores e causando danos a cartilagens. Dietas restritivas em carboidratos podem ser benéficas (Field *et al.*, 2024; Casale *et al.*, 2021).

Ácidos graxos poli-insaturados são essenciais e podem ser obtidos na dieta. Estão envolvidos na função do sistema imunológico. O ômega-6 ácido graxo poli-insaturado é precursor dos eicosanoides, sendo, portanto, pró-inflamatório, e o ômega-3 ácido graxo poli-insaturado tem papel anti-inflamatório e antioxidante. A ingestão diária de ômega 6 aumentou de 2,7 gramas/dia na década de 1960 para 21 gramas/dia, especialmente pelo uso aumentado de óleos vegetais na confecção dos alimentos ultraprocessados. Dietas ricas em ômega-6 contribuem para dor crônica e suprarregulação da nocicepção. Uma relação ômega-6:ômega-3 >5 está associado a piores resultados em dor e mais limitações funcionais, assim como aumento de biomarcadores inflamatórios sistêmicos. De maneira oposta, dietas com maior concentração de ômega-3 (ou menor de ômega-6) melhoram dores como lombalgia, cefaleia, dor orofacial, dor abdominal baixa e pélvica (Field *et al.*, 2024).

Deficiência de vitaminas essenciais e minerais pode ter papel no desenvolvimento de dores crônicas. Hipovitaminose D, embora controverso (Mills; Nicolson; Smith, 2019), pode ter relação com dores generalizadas e aumento de proteína C reativa. É importante também manter consumo adequado de magnésio, zinco e vitamina B12 (Field *et al.*, 2024). A suplementação com ômega-3 em estudos pré-clínicos demonstrou melhora em dores inflamatórias. O consumo de alho parece reduzir a intensidade da dor em mulheres obesas com osteoartrite de joelho (Mills; Nicolson; Smith, 2019)

a) Acetil-L-carnitina

Considerando o mecanismo oxidativo de lesão dos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleotídeos sobre o metabolismo mitocondrial, foram usados suplementos de aminoácidos com potencial ação sobre essas vias oxidativas (Herzmann; Johnson; Youle, 2005; Osio *et al.*, 2016; Scarpini *et al.*, 1997). A carnitina é um substrato das reações produtoras de energia (síntese de ATP) pela mitocôndria, sendo seu éster acetil, a acetil-L-carnitina (ALC), um doador de acetil e transportador de ácido graxos, com importante papel na homeostase energética e desintoxicação, aumentando a entrada de acetil-CoA na mitocôndria. A ALC está envolvida em diversas reações anabólicas e exerce importante papel no metabolismo neuronal (β -oxidação, produção de glicogênio, utilização de glicose e ciclo de amônia), crescimento, plasticidade e regeneração. É ativamente absorvida pelo cérebro e modula a liberação de neurotransmissores monoaminérgicos e a biossíntese e liberação de glutamato (Di Stefano *et al.*, 2019; Freo *et al.*, 2021; Valcour *et al.*, 2009).

A forma de analgesia da ALC resulta de diferentes mecanismos. Apresenta mecanismo epigenético baseado na acetilação do fator de transcrição pertencente à família NFkB, p65/RelA. Tal processo favorece a expressão dos receptores metabotrópicos tipo 2 de glutamato no GRD e corno dorsal da medula, reduzindo a liberação de glutamato pelas fibras aferentes primárias. A ALC age também sobre as vias colinérgicas, sendo antagonista dos receptores muscarínicos e nicotínicos. O efeito analgésico persiste por pelo menos duas semanas após a interrupção da droga (Di Stefano *et al.*, 2019). A associação de dois moduladores do glutamato,

ALC e ketamina, pode ser efetiva tanto para dor quanto para depressão (Freo *et al.*, 2021).

Pequenos estudos iniciais sem grupo-controle sugeriram benefício clínico com o uso de ALC (Herzmann; Johnson; Youle, 2005; Osio *et al.*, 2016; Scarpini *et al.*, 1997). Estes últimos autores trataram 16 pacientes com polineuropatia simétrica distal com 0,5 a 1 grama por dia de ALC, intramuscular ou intravenosa por três semanas. Dos pacientes, 10 (62,5%) relataram melhora dos sintomas, cinco (31,25%) não tiveram melhora e um piorou (Herzmann; Johnson; Youle, 2005; Scarpini *et al.*, 1997). Além de demonstrarem alívio dos sintomas, descreveram também melhora histológica (Herzmann; Johnson; Youle, 2005). No seu estudo, 13 pacientes declararam melhora dos sintomas de moderada a muito boa; dois não apresentaram melhoras e um paciente teve moderada piora dos sintomas.

Osio *et al.* (2016) usaram a ALC via oral na dose de 2 gramas por dia por quatro semanas também com alívio de dor, mas sem melhoras eletroneurofisiológicas (Osio *et al.*, 2016). Em estudo com 21 pacientes com NP-HIV, além de alívio da dor, notou-se também aumento da densidade de nervos na biópsia de pele. A ALC foi utilizada na dose de 1.500 mg, duas vezes ao dia, via oral. Após seis meses houve crescimento de inervação dérmica e epidérmica. Melhora da dor foi registrada em 76% dos pacientes, e 19% não registraram qualquer alteração (Hart *et al.*, 2004). Achados semelhantes em biópsia de pele foram registrados no trabalho de Valcour *et al.* (2009).

Em ensaio clínico randomizado, placebo controlado, com 90 pacientes, 43 pacientes com PNSD-HIV receberam 0,5 grama de ALC, IM, duas vezes ao dia por 14 dias, seguido de 1 grama, VO, por 42 dias. A avaliação da dor foi realizada pelos instrumentos: Escala Analógica Visual, Questionário de Dor de McGill, Escore Total de Sintomas, Impressão Clínica Global de Mudança. O grupo intervenção apresentou redução significativa da dor comparado ao placebo ($P = 0,022$). A carga viral, contagem de LTCD4+ e CD8 e relação LTCD4+/CD8 se mantiveram estável durante o tratamento, demonstrando não interferir a ALC no tratamento do HIV (Youle; Osio; Alcar, 2007).

Revisão sistemática avaliou quatro ensaios clínicos randomizados em pacientes com neuropatia diabética (três estudos) e neuropatia relacionada à TARV (um estudo citado anteriormente - Youle; Osioi; Alcar, 2007). O grupo tratado com ALC apresentou significativa redução da dor de 20,2% (95% IC: 8,3%-32,1%; $p < 0,0001$). Os trabalhos também mostraram melhoras nos parâmetros dos estudos de condução nervosa e em regeneração de fibras, com bom perfil de segurança (Di Stefano *et al.*, 2019).

A ALC favorece a ação do fator de crescimento neural, promove regeneração nervosa periférica, com funções neuroprotetivas, oferecendo tratamento seguro e efetivo, além de ação protetiva. São necessários mais estudos para esclarecer as melhores doses e o tempo da terapêutica (Di Stefano *et al.*, 2019).

b) Ácido alfalipoico

O antioxidante de ocorrência natural ácido alfalipoico é um agente promissor para o tratamento de dor neuropática. Diversos estudos têm demonstrado o potencial desse agente no manejo da dor neuropática, por meio de múltiplos mecanismos antioxidantes (Viana *et al.*, 2022).

A IDSA recomenda o ácido alfalipoico. Embora com resultados controversos, há grande número de estudos desse agente em neuropatia diabética. Faltam estudos para dor neuropática HIV. São especialmente indicados para pacientes com pouca tolerância às medicações padrão para dor neuropática. A dose mais utilizada é de 600 mg em uma tomada diária (Bruce *et al.*, 2017).

O ácido alfalipoico contém um grupo sulfidril e, por isso, pode, raramente, em pacientes geneticamente predispostos, levar à síndrome autoimune de insulina (SIA), quadro de hipoglicemia hiperinsulinêmica. Outros possíveis efeitos adversos são: desconforto abdominal, náuseas/vômitos, diarreia, prurido, erupções cutâneas. (Veltroni *et al.*, 2018; Ziegler *et al.*, 2006).

É importante abordar quaisquer problemas nutricionais ou metabólicos que possam estar contribuindo para a PNSD (NARDIN; FREEMAN, 2011).

2.4.2.5.2 Procedimentos intervencionistas (bloqueios anestésicos/técnicas minimamente invasivas)

Diante das limitações (eficácia/ tolerância) do tratamento farmacológico para pacientes não responsivos a essa terapêutica, pode ser oferecida alguma técnica de procedimento minimamente invasivo para o tratamento da dor. Ainda carente de níveis mais fortes de evidência, mais produção científica vem sendo formada em torno do manejo intervencionista da dor neuropática. Esses tratamentos devem ser uma opção em um contexto de tratamento multimodal, com reabilitação física, tratamentos farmacológico e não farmacológico. Pouco se tem disponível como técnica intervencionista para polineuropatias periféricas (pós-diabética, associada ao HIV), resumindo-se aos casos intratáveis à eletroestimulação medular (Bates *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013; Huygen *et al.*, 2019) e bloqueio simpático lombar para polineuropatia diabética (Huygen *et al.*, 2019).

a) Bloqueio de nervos periféricos

Pode ser considerado em neuropatias periféricas rebeldes a outras terapêuticas. Geralmente, a duração de efeito é limitada e é necessário repetir a técnica. O número de bloqueios e o intervalo entre eles não são bem definidos (Boulanger; Dion; Pim, 2021).

Alguns exemplos são: bloqueio do nervo mediano em nível do punho para síndrome do túnel do carpo e bloqueio do nervo occipital para neuralgia occipital (Boulanger. Dion; Pim, 2021; Huygen *et al.*, 2019). Eventualmente pode ser avaliada lesão do nervo por radiofrequência quando há melhora substancial da dor, porém de curta duração com bloqueio anestésico, por exemplo. Radiofrequência do nervo supraorbitário em casos de neuralgia pós-herpética (ramo oftálmico do trigêmeo) (Singh *et al.*, 2013) ou neuromodulação periférica são bons exemplos (Bates *et al.*, 2019).

b) Peridural com corticoide

Da mesma forma que os bloqueios de nervos periféricos, a duração de efeito é limitada e a frequência que deve ser realizada também não é definida (Bates *et al.*, 2019). As principais indicações são:

- Radiculopatia persistente devido à hérnia de disco lombar (Bates *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013).
- A *American Society for Interventional Pain Physicians*, em uma atualização para diretrizes de tratamento intervencionista da dor lombar, levanta boas evidências para o bloqueio peridural por qualquer via (interlaminar, transforaminal ou caudal) (Bates *et al.*, 2019). A via transforaminal pode ser mais efetiva, seguida da via sacral (Bates *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013; Huygen *et al.*, 2019). Para peridural cervical, a via interlaminar é mais segura (Dworkin *et al.*, 2013; Huygen *et al.*, 2019).
- Neuralgia pós-herpética: quando o bloqueio peridural é realizado na fase aguda do herpes, pode propiciar bom controle da dor (Dworkin *et al.*, 2013). O número de repetições do bloqueio e o intervalo entre eles não está bem estabelecido. A via de escolha é a transforaminal em nível do gânglio da raiz dorsal acometido (Singh *et al.*, 2013).

Outras opções de procedimentos para o tratamento da neuralgia pós-herpética, dependendo da área acometida, são: bloqueio paravertebral (incluindo para fase aguda, com possível redução do risco de cronificação) (Bates *et al.*, 2019; Chia-Shiang *et al.*, 2019; Huygen *et al.*, 2019), bloqueios simpáticos (gânglio estrelado ou simpático lombar) (Bates *et al.*, 2019; Chia-Shiang *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013; Huygen *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2013) e injeção subcutânea de toxina botulínica A (Chia-Shiang *et al.*, 2019). Atualmente, a neuroestimulação do GRD é tida como a técnica mais promissora para o tratamento da neuropatia pós-herpética (Verma *et al.*, 2024).

c) Bloqueios simpáticos

Os bloqueios sobre o sistema nervoso simpático podem ser indicados para neuralgia pós-herpética (Chia-Shiang *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2013; Varshney *et al.*, 2021) e

SDCR 3 (Bates *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2013). Bloqueio do gânglio estrelado para acometimento de face ou membros superiores, bloqueio simpático torácico para acometimento de membros superiores e bloqueio simpático lombar para membros inferiores. O curto tempo de alívio da dor e a falta de literatura mais robusta, apesar do amplo uso das técnicas, fica como uma indicação indeterminada, porém aceitável, para SDCR refratária, especialmente em fases iniciais da síndrome (Bates *et al.*, 2019; Dworkin *et al.*, 2013).

d) Técnicas neuromodulatórias

- Radiofrequência pulsada

A técnica diz respeito à passagem de um campo elétrico pelo nervo resultando em alterações na transmissão sináptica de forma neuromodulatória. Há mais estudos positivos para raízes cervicais (Bates *et al.*, 2019; Varshney *et al.*, 2021).

Para pacientes que apresentam significativa melhora com bloqueio peridural transforaminal, porém de curta duração, radiofrequência pulsada pode ser uma opção, prolongando o tempo de alívio da dor por até três meses em neuralgia pós-herpética (Chia-Shiang *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2013; Varshney *et al.*, 2021) e em até seis meses em casos de radiculopatia por compressão de hérnia de disco (Bates *et al.*, 2019).

- Eletrodo de estimulação medular

O eletrodo pode ser implantado por via percutânea (técnicamais frequente e menos invasiva) ou por laminectomia. Os eletrodos alojados no espaço peridural estimulam o corno dorsal da medula, inibindo a projeção de fibras nociceptivas pelo estímulo de fibras de maior calibre, A-beta (teoria do portão), alterando a excitabilidade de neurônios de amplo espectro dinâmico (*wide dynamic range neurons*), facilitando os mecanismos inibitórios e alterando a ativação de neurotransmissores (GABA, glutamato, adenosina, acetilcolina, substância P, CGRP, BDNF e bradicinina) (Varshney *et al.*, 2021).

A técnica apresenta melhores evidências para síndrome pós-laminectomia (*Failed Back Surgery Syndrome*) e SDCR (Huygen *et al.*, 2019; Varshney *et al.*, 2021). Deve ser considerada para pacientes com dor neuropática há mais de seis meses, com intensidade >5/10 e que não tenha tido resposta com outras terapêuticas. Antes do implante do gerador definitivo, deve-se fazer um teste com gerador externo por uma a quatro semanas. O teste será positivo se houver alívio da dor >50% e o paciente se mostrar satisfeito com o resultado (Bates *et al.*, 2019).

Várias outras indicações podem ser feitas para neuroestimulação medular: síndromes dolorosas pós-operatórias (pós-toracotomia, pós-herniorrafia), dor do membro fantasma, neuropatias periféricas (pós-herpética, diabética, relacionada ao HIV), entre outras (Huygen *et al.*, 2019; Varshney *et al.*, 2021).

- Bomba intratecal de infusão de fármacos

Aprovada para o uso de baclofeno em casos de espasticidade e de morfina para dor. Outras drogas são eventualmente utilizadas *off label* (anestésicos locais e clonidina). O uso de morfina em bomba de infusão intratecal tem indicações limitadas, podendo ser considerado em pacientes com dor oncológica ou não oncológica com dor bem localizada, que apresente diagnóstico preciso, neuropática ou mista e que o neuroestimulador falhe no alívio da dor ou não cubra a área desejada. Teste com injeções de morfina intratecal (sem evidência de superioridade nos diversos protocolos) deve ser realizado e alívio da dor >50% sem efeitos adversos importantes é necessário antes do implante da bomba. O dispositivo evita o metabolismo de primeira passagem hepática, a dose é bastante inferior à de morfina sistêmica (300 vezes menor), associando a técnica a mais efetividade e menos efeitos adversos (Bates *et al.*, 2019).

e) Outras técnicas

- Crioneurólise

A técnica leva ao resfriamento dos nervos, impedindo a condução nervosa. O uso mais disseminado do ultrassom facilitou o uso da técnica, que pode ser guiada por ultrassom (Varshney *et al.*, 2021).

- Adesiólise

Quebra de aderências do espaço peridural pela administração de anestésico local, hialuronidase, corticoide, cloreto de sódio 10% via cateter peridural sacral navegável ou epidurosocopia em pacientes com síndrome pós-laminectomia (Bates *et al.*, 2019; Huygen *et al.*, 2019).

2.5 Associação de dor crônica e depressão no paciente vivendo com HIV/AIDS

A despeito da melhora clínica conquistada pela TARV, PVHIVs frequentemente relatam acentuado sofrimento emocional que interfere diretamente em suas condições de saúde e de qualidade de vida (Nogueira *et al.*, 2019). A depressão é uma frequente comorbidade entre os pacientes com HIV, com prevalência duas a três vezes maior do que na população geral (Bernard; Dabis; de Rekeneire, 2017; Ciesla; Roberts, 2001), levando a declínio físico, diminuição da produtividade econômica, isolamento social, além de ser um preditor para não aderência ao tratamento com a TARV (Bernard; Dabis; de Rekeneire, 2017).

Estudo indiano com 160 pacientes demonstrou prevalência de 58,75% de depressão nos pacientes com HIV (Bhatia; Munjak, 2015). Já o estudo HCSUS obteve taxa de 36% (Dobalian; Tsao; Duncan, 2004). Algumas razões têm sido citadas para essa prevalência aumentada, como efeitos adversos dos antirretrovirais (Efavirenz), processos inflamatórios, estigma/discriminação relacionados ao HIV e medo do adoecimento e de morte prematura (Bernard; Dabis; de Rekeneire, 2017; Nogueira *et al.*, 2019). Como fator protetor chama-se a atenção para a espiritualidade (Freiha *et al.*, 2024).

Os indicadores de depressão e ansiedade podem ser mimetizados por sintomas físicos da infecção e pela TARV, sendo os efeitos adversos do Efavirenz conhecidos como confundidores do diagnóstico de depressão. Além de aumentar o sofrimento das PVHIVs, transtorno depressivo está fortemente associado à baixa adesão ao tratamento (Nogueira *et al.*, 2019).

Dor crônica e depressão são ambas causas líderes de anos perdidos por incapacidade, tipicamente refratária aos tratamentos convencionais (*Global Burden of Disease Study 2013*, 2015). São frequentemente encontradas de forma comórbida em uma variedade de condições clínicas, compartilhando fatores de risco genéticos e psicológicos, longo curso de recaídas e recursos neurobiológicos (Bair *et al.*, 2003; Freo *et al.*, 2021; *Global Burden of Disease Study 2013*, 2015). Ambas as impactantes condições têm prevalência aumentada em PVHIV, merecendo especial atenção para o reconhecimento e adequado manejo (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Em estudo canadense (STOP-PAIN Project) sobre o perfil de pacientes aguardando atendimento em um centro de tratamento de dor de um hospital universitário, 82% dos pacientes apresentavam depressão, com 34% manifestando ideação suicida (Choinière *et al.*, 2010). É frequentemente não detectada e subtratada. Em geral, os estudos indicam a depressão como comorbidade com a dor crônica em 30 a 54% dos pacientes. Tanto o paciente deprimido está mais suscetível a desenvolver dor crônica quanto o paciente com dor crônica está mais suscetível à depressão. Pacientes com dor crônica moderada a forte têm aumento de mais de duas vezes no risco de desenvolver transtornos do humor e de ansiedade. O tratamento efetivo da depressão pode constituir medida isolada mais importante em um programa de tratamento da dor (Mills; Nicolson; Smith, 2019; Naedeau; Lawhern, 2022; Nogueira *et al.*, 2019).

O tratamento dos distúrbios do sono deve fazer parte do plano terapêutico do manejo da dor crônica. Atenção também deve ser dada à apneia obstrutiva do sono, especialmente em pacientes em uso de opioides (Mills; Nicolson; Smith, 2019). A relação de dor crônica e grande sofrimento psicológico também é bem demonstrada em estudos com a população de PVHIV, assim como o grupo de pacientes com

comorbidades psíquicas apresenta níveis aumentados de dor (Nogueira *et al.*, 2019).

Os pacientes psiquiátricos com HIV têm 40% mais chance de sentir dor (Merlin *et al.*, 2012). Diversos neurotransmissores e outras substâncias envolvidas no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática têm papel importante também em outras desordens neurobiológicas, o que pode parcialmente explicar a alta taxa de comorbidades para dor crônica, desordens do sono (50 a 70%) e condições psicológicas como depressão, ansiedade (40%) e transtorno de estresse pós-traumático e o fato dessas condições compartilharem algumas terapêuticas (Cohen *et al.*, 2018; Cohen; Mao, 2014; Nardeau; Lawhern, 2022; Radvansky *et al.*, 2016).

Embora demência relacionada ao HIV (marcada especialmente por déficit de memória e retardo psicomotor) tenha reduzido substancialmente a partir da era da HAART, os distúrbios neurocognitivos relacionados ao HIV seguem sub-reconhecidos, dificultando a avaliação e o manejo do paciente com dor crônica e guardando sintomatologia comum à depressão. Os sinais clínicos incluem: lentidão mental, perda de memória (20 a 70% dos pacientes) e perda de função executiva, além de desordens motoras. Tais sintomas são relatados em 20 a 50% das PVHIVs em todos os estágios da doença, independentemente do uso de TARV e de supressão viral. Apatia, perda da espontaneidade e resposta embotamento emocional são achados que devem fazer diagnóstico diferencial com depressão (Bruce *et al.*, 2017).

Devido à prevalência aumentada de dor crônica e de depressão em PVHIV, relação bidirecional, é fundamental a triagem sistemática para dor crônica e depressão nesses pacientes (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

2.6 Qualidade de vida em pessoas vivendo com HIV e com dor crônica

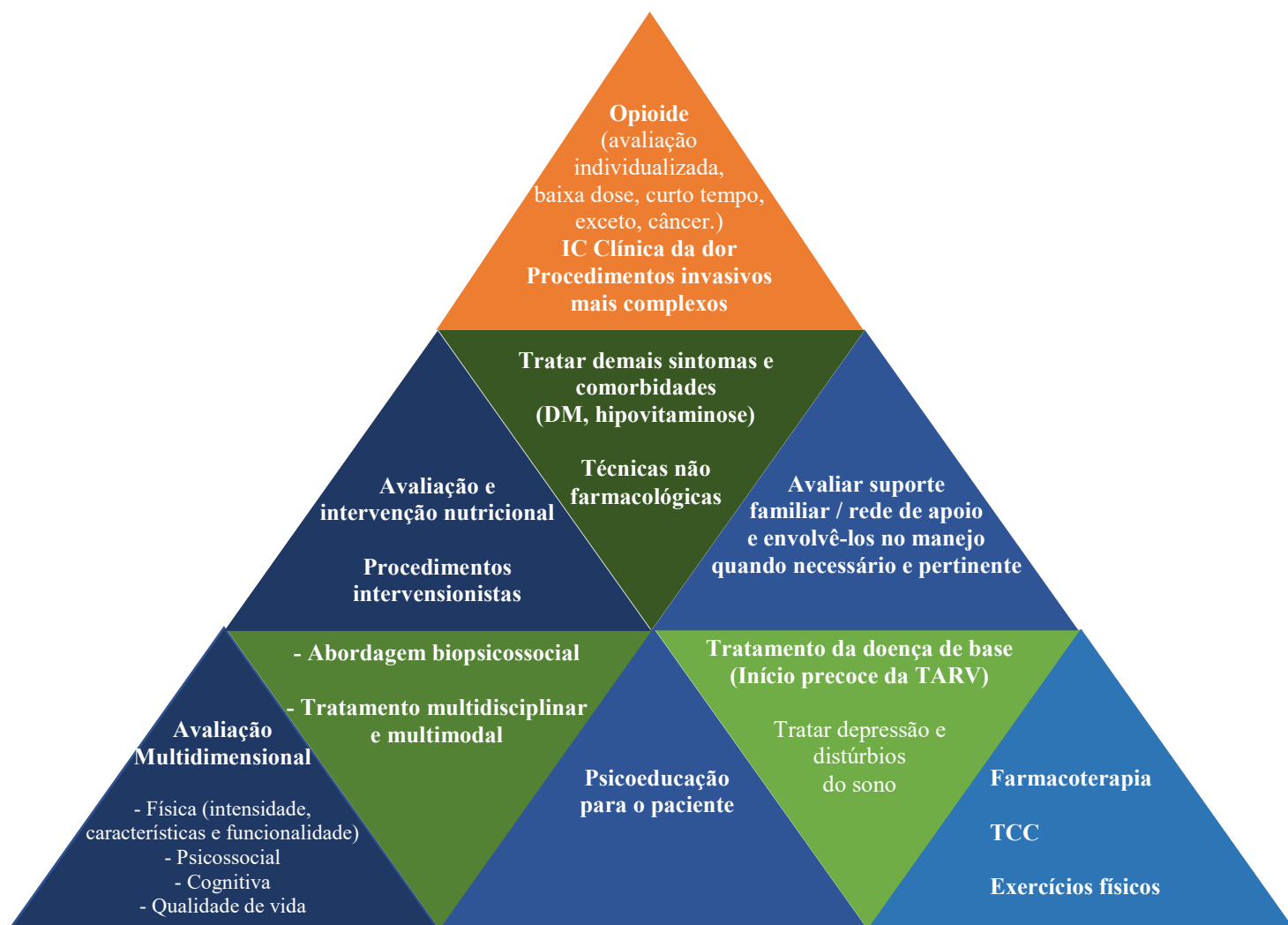
Qualidade de vida é definida como uma avaliação subjetiva multidimensional da funcionalidade e do bem-estar na vida diária do indivíduo. Segundo a OMS, é a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida, no contexto da cultura e no sistema de valores nos quais vive em relação a seus objetivos, expectativas,

padrões e preocupações. O ponto de vista do paciente acerca de sua saúde tem sido valorizado de modo a quantificar o impacto de determinada condição ou tratamento na vida dessas pessoas. Qualidade de vida tem sido considerada um desfecho importante em desfechos convencionais como morbidade e mortalidade (Bagattini, 2015).

Pessoas vivendo com HIV/AIDS apresentam comorbidades e carregam o estigma da doença, frequentemente enfrentando problemas relacionados à infecção ou ao seu tratamento, impactando na qualidade de vida (Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020).

Diversos fatores se correlacionam com qualidade de vida, como: idade, sexo, estado civil, estado ocupacional, estágio clínico da doença (OMS), contagem de LTCD4+, estado de tratamento do HIV, carga viral, sintomatologia quanto ao HIV. A juventude, o sexo masculino, os casados, o melhor estado socioeconômico, estar empregado e o melhor controle da doença se associam a maior qualidade de vida (Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020).

Figura 6 - Síntese do manejo da dor crônica em PVHIV



IC = interconsulta; DM = diabetes *mellitus*; TARV = terapia antirretroviral; TCC = terapia cognitiva comportamental.

Adaptado de Bruggink *et al.*, 2019.

Figura 7 – Intervenções para o manejo da dor crônica

ABORDAGENS

Geralmente, multimodal e multiprofissional. Escolhas partilhadas com o paciente e família, considerando seus valores/preferências, o tipo de dor e os custos, de forma individualizada e precedida de avaliação multidimensional ampla.

Objetivos: permitir o auto manejo da dor, melhora do sono, redução do estresse e controle do sofrimento, redução da intensidade da dor, ganho funcional e de qualidade de vida.

Farmacológica

- Analgésicos “simples” não anti-inflamatório (dipirona paracetamol)
- AINEs Comuns
 - Coxibes (inibidores seletivos COX₂)
- Opioides* Fracos (codeína e tramadol)
 - Fortes (Morfina, metadona, oxycodona, fentanil, tapentadol, buprenorfina)**
- Relaxantes musculares (Ciclobenzaprina, baclofeno, tizanidina, carisoprodol, tiocolchinosídeo, orfenadrina, diazepam)
- Antiespasmódicos (escopolamina, dipirona)
- Corticoides Dexametasona (VO, EV), prednisona (VO)
 - Injetáveis de depósito – cicatrizes, IM, peridural, IA, perilesional (metilprednisolona, betametasona, triancinolona)
- Antidepressivos ISRSN (duloxetina e venlafaxina)
 - ATC (AMT, nortriptilina, imipramina, desipramina)
 - Outros (ISRS, mirtazapina, trazodona, bupropiona)
- Anticonvulsivantes Ligantes alfa-2-delta/gabapentinoides (gabapentina, pregabalina)
 - Carbamazepina e oxycarbazepina – neuralgia do trigêmeo
 - Outros (lamotrigina, ácido valproico/valproato de sódio)
- Cannabis
- Alfa-2 agonistas Clonidina (especialmente, intratecal, epidural e tópico)
 - Dexmedetomidina
- Bifosfonatos (Alendronato e zoledronato)
- “Injetáveis” Ketamina (antagonista NMDA)
 - Lidocaína
 - Magnésio
- Toxina botulínica
- Outros: UTP/CMP/vitamina B12 (compressões de nervos/raízes);
- Homeopatia

Dieta e suplementos/nutracêuticos (anti-inflamatórios)

- Evitar: alimentos com alto índice/carga glicêmica, ultraprocessados, conservantes, ácidos graxos trans.
- Estimular: peixe, carnes magras, ovos, vegetais, frutas, tubérculos, nozes cruas, chocolate amargo (> 75% de cacau), vinho tinto (com moderação), café, chá, gengibre, alho, azeite.
- Exemplo: Dieta do mediterrâneo
- Suplementos: Ácido alfalipoico
 - Coenzima Q10 (CoQ10)

Ácidos graxos Palmitoiletanolamida (PEA)

Ômega 3

Aminoácidos Carnitina

Oligoelementos Magnésio (EV)

Vitaminas (B, C, D +/- K2, E)

Fitoterápicos Arnica

Curcumina

Borago officinalis (óleo da semente de borragem –

“Borragem”) - AR

Nigella sativa ($\geq 1,4$ g/dia) (caule da folha > sementes

“cominho preto”) – analgésico, anti-inflamatório – AR

Boswellia Serrata (ácido boswellico – resinas de árvores do

gênero)

Neuromodulação não invasiva

- Estimulação magnética transcraniana (EMT)
- Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)
- Eletroacupuntura

Terapia física

- Exercícios físicos (força, resistência, equilíbrio, alongamento)^{***}
- Ondas de choque (TOC / ESWT)
- Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)
- Laserterapia
- Campo magnético
- Termoterapia (crioterapia, calor superficial, calor profundo – ultrassom)
- Técnicas manipulativas Quiropraxia
Osteopatia
Massagem
- Reabilitação física^{***}

Terapias complementares

- Acupuntura
- Técnicas de relaxamento Técnicas de respiração
Relaxamento muscular progressivo
Meditação
Técnicas de atenção plena
Imagem guiada
Aromoterapia
Cromoterapia,

Musicoterapia

Arteterapia

- Terapias corpo-mente (possibilidades amplas e heterogêneas de tratamento que incorpora emoções, pensamentos, comportamentos, movimentos e conhecimento corporal)

Yoga

Tai Chi Chuan, Lian Gong, Qigong

Biofeedback

Dança

Terapia cognitiva Comportamental (TCC)

Mindfulness

Imagética motora graduada - reconhecimento de lateralidade, imagética motora explícita e exercícios de terapia com espelho

- Terapias de biocampo Toque terapêutico

Toque curativo

Reiki

- Medicinas tradicionais Medicina tradicional chinesa (MTC) (acupuntura, ventosoterapia, moxabustão, dietoterapia chinesa, fitoterapia, tuiná, práticas físicas – Tai Chi Chuan, Lian Gong, Qigong)

Ayurvédica

Naturopatia (produtos naturais e mudanças do estilo de vida)

Medicina antroposófica

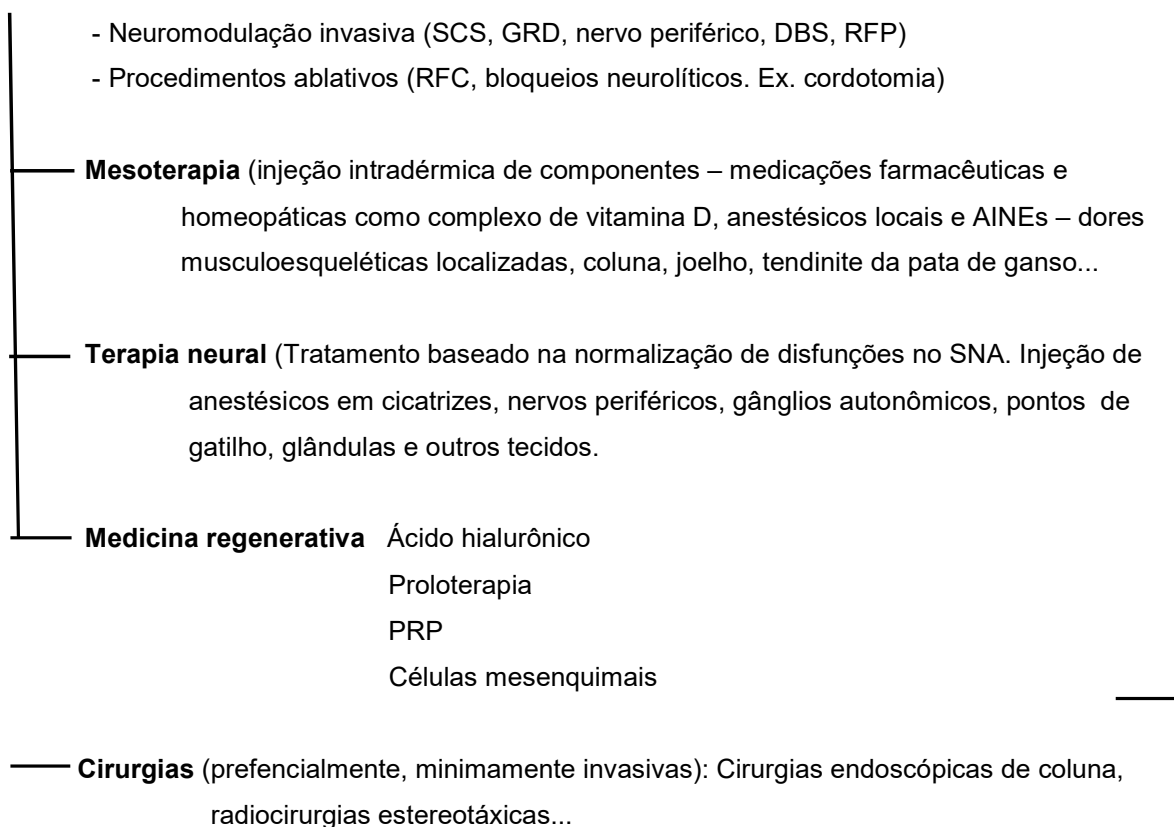
Psicoterapia / terapia comportamental / psicoeducação ***

- TCC
- TCC
- TCC
- Terapia de consciência e expressão emocional (EAET)
- Entrevista motivacional
- Hipnose
- Meditação (*Mindfulness*)
- higiene do sono

Espiritualidade

Bloqueios anestésicos

- Bloqueio de nervos cranianos, nervos periféricos, plexos, raízes
- Bloqueios SNS
- Infiltrações musculoesqueléticas (pontos de gatilho, IA, peritendínea/ligamentar, bursas, fascias)
- Bloqueios da coluna peridural, IA/denervação facetaria, procedimentos intradiscais, infiltração/denervação SCI)



* Vide quadro 1

** em baixas doses substituem os opioides fracos

*** terapias fundamentais na maioria dos planos terapêuticos

AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais; AR = artrite reumatoide; ATC = antidepressivos tricíclicos; BI = bomba de infusão intratecal; CMP = citidina monofosfato; EEM estimulação elétrica medular; EV = endovenoso; IA = Intra-articular; IM = intramuscular; ISRS = inibidores seletivos da receptação da serotonina; ISRSN = inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina; UTP = uridina trifosfato; VO = via oral;

Fonte: Alves, M.R.; Abdala, Y.S.; dos Santos, J.M., 2018; Ahmad *et al.*, 2021; Angheluta e Lee, 2011; Beroud, 2014; Casale *et al.*, 2021; Chen e Michalsen, 2017; Chin e Ima-Nirwana, 2018; Dworkin *et al.*, 2013; Frank, 1999; Hickman *et al.*, 2022; Hildalgo-Tallón *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2018; Mibielli *et al.*, 2025; Momim e Steinmetz, 2020; Paolucci *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2025; Rosenquist, Aronson e Crowley, 2016; Russin, Koskan e Manson, 2025; Seaman, 2012; Smith *et al.*, 2021; Sprengel *et al.*, 2025; Tan *et al.*, 2023; Tauben e Stacey, 2024; Tzschentke, T.M., 2019; Vambheim *et al.*, 2021; WorkSafeBC, 2019.

3 JUSTIFICATIVA

Dor crônica tem alta prevalência em PVHIV, sendo descrita na literatura com ampla variação, 25 a 90%. A dor pode ser debilitante e contribuir para a piora da qualidade de vida desses pacientes (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020). Dor neuropática pode acometer esses pacientes, seja diretamente pelo HIV, seja pela TARV. Atualmente, entretanto, a cobertura terapêutica é maior, indica-se início do tratamento no momento do diagnóstico e os novos ARVs têm melhor perfil de segurança, incluindo menos neurotoxicidade (Ministério da Saúde 2018). Há escassez na literatura sobre a prevalência atual da dor neuropática relacionada ao HIV (Scott *et al.*, 2020). As estatísticas baseadas em trabalhos do início da década passada chegam próximo dos 50% (Bruce *et al.*, 2017). Números atualizados são importantes para entender o problema e para desenvolver políticas em saúde pública.

A dor crônica, além de prevalente, é muito impactante na saúde mental, funcionalidade e qualidade de vida do indivíduo (Parker; Stein; Jelsma, 2014). Depressão é uma importante comorbidade com dor crônica e ambas têm mais prevalência em PVHIV, impactando sobremaneira a qualidade de vida desses pacientes (Parker; Stein; Jelsma, 2014). Faz-se importante avaliar, além da prevalência da dor, suas características (neuropática ou não neuropática, localização, intensidade) e o impacto da dor e da depressão na qualidade de vida desses pacientes, além de conhecer como e se está sendo abordada a dor no serviço especializado em tratar PVHIV.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de dor crônica em pacientes vivendo com HIV/ AIDS em um centro de referência de tratamento de HIV em Belo Horizonte – CTR-DIP Orestes Diniz.

4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as características epidemiológicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.
- b) Estabelecer o tempo de diagnóstico da infecção, LT-CD4+ nadir e atual, a carga viral basal e atual, o uso de TARVs atuais e prévias e seu tempo de uso.
- c) Definir depressão pela escala de Goldberg e qualidade de vida pela escala Euroqol nos pacientes vivendo com HIV ou com AIDS.
- d) Indicar a prevalência de comorbidades depressão, *diabetes mellitus*, hepatites virais, disfunção renal, tabagismo e alcoolismo.
- e) Estimar a prevalência da ausência ou insuficiência do tratamento para dor neuropática na atenção primária e secundária.
- f) Identificar como é conduzida a queixa de dor crônica pela equipe médica de um centro de infectologia.

5 METODOLOGIA

5.1 Local do estudo

A pesquisa foi realizada no ambulatório Orestes Diniz, anexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no *campus* saúde. No local funciona, em parceria com a UFMG, o Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Prefeitura de Belo Horizonte (CTR-DIP Orestes Diniz). As entrevistas foram realizadas com participantes de quatro professores e de um médico assistente do serviço (também doutor em Medicina), em três turnos diferentes da semana.

5.2 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal com levantamento em campo, no Ambulatório Orestes Diniz do Hospital das Clínicas da UFMG/Ebserh, de dados por meio de entrevistas com pessoas vivendo com HIV/AIDS, maiores de 18 anos de idade, em tratamento no serviço de Infectologia do referido serviço, com o objetivo de avaliar as prevalências de dor crônica, depressão e suas correlações com a qualidade de vida.

5.3 População e amostra

A amostra estudada faz parte de uma população de aproximadamente 4.000 participantes com HIV/AIDS em acompanhamento no serviço de Infectologia do Ambulatório de DIP do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram excluídos os menores de 18 anos e os participantes com infecção oportunista ativa.

A amostra calculada foi de 210 participantes, com erro amostral de 6,1%, nível de confiança de 95% e variância de 0,25.

5.4 Coleta de dados e instrumentos utilizados

Para a coleta de dados foi utilizado questionário semiestruturado (Apêndice B) criado para este fim com levantamento de: dados demográficos e socioeconômicos; tempo de diagnóstico do HIV; terapia antirretroviral em uso e prévia; LT-CD4+, nadir e atual; carga viral (CV) basal e atual; histórico de infecções oportunistas; hábitos como tabagismo e etilismo; dependência de álcool; comorbidades; dor crônica, sua intensidade, localização, classificação em neuropática e não neuropática e sua interferência na vida do indivíduo; depressão; e a avaliação de qualidade de vida. Nos participantes com dor crônica, era questionado se já haviam registrado queixa de dor para a equipe médica do serviço de Infectologia e as condutas tomadas frente à queixa, como prescrição de analgésicos, propedêutica ou encaminhamento para especialistas. Foram utilizados também dados do prontuário médico e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais de LTCD4+/CD8+ e CV do HIV (SISCEL).

A coleta de dados foi realizada exclusivamente pelo pesquisador, que chamava os participantes para consulta médica, respeitando a ordem de chegada, e os atendia sob a orientação de médicos infectologistas assistentes do ambulatório de DIP (quatro professores e um doutor em Medicina). Ao término do atendimento eram convidados a participar da pesquisa e solicitado a leitura e assinatura do TCLE.

Alguns instrumentos diagnósticos estão inseridos nesse questionário: *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener* (CAGE) para dependência de álcool; Inventário Breve de Dor, como instrumento multidimensional de avaliação da dor; Goldberg para triagem de depressão; DN4 como instrumento diagnóstico de dor neuropática; e Euroqol para avaliação de qualidade de vida. Além das informações coletadas durante as consultas, foram extraídos dados do prontuário médico e do SISCEL. Testou-se a hipótese de que pessoas que vivem com HIV apresentam maior prevalência de dor crônica em relação à população geral brasileira,.

5.4.1 Caracterização demográfica e socioeconômica

As variáveis explicativas demográficas autorreferidas foram: idade (data de nascimento), sexo, escolaridade, residência (Belo Horizonte, região metropolitana ou outras cidades), renda familiar, ocupação, raça/cor autodeclarada.

5.4.2 Dados da infecção pelo HIV

Os dados sobre a infecção pelo HIV foram coletados pela entrevista com o paciente, busca de dados no prontuário e no SISCEL. Esses dados incluem: data do diagnóstico, provável forma de infecção (relação homo/bissexual; relação heterossexual; usuário de drogas endovenosas, hemotransfusão, outros e ignorado), tratamento (TARV) atual e prévios, CV atual e logo antes de iniciar o tratamento, LTCD4+ atual e de antes de iniciar o tratamento (o mais baixo realizado – nadir) e doenças associadas ao HIV.

Foram incluídos todos os participantes acima de 18 anos , sem doença oportunista ativa que aceitam participar do estudo.

5.4.3 História médica e exame físico

Pelo relato do paciente durante a entrevista e por dados encontrados no prontuário, foram coletadas as seguintes informações:

- a) Tabagismo: quantificando o hábito em tempo em que apresenta o vício e o número de cigarros fumados no dia em fumantes e ex-fumantes.
- b) Alcoolismo: para os pacientes que responderam positivamente ao uso de bebida alcoólica foi aplicado o questionário CAGE, para identificar dependência ao álcool.
- c) Histórico de infecções oportunistas e outras afecções definidoras de AIDS. As doenças definidoras de AIDS foram determinadas conforme compilado do Ministério da Saúde da classificação de doenças definidoras de AIDS do CDC e do estágio clínico 4 da OMS (Apêndices C e D).
- d) Comorbidades

Algumas questões de condições prevalentes que, além do tabagismo, do alcoolismo e de considerações relacionadas ao HIV (tempo de infecção, histórico do tratamento, TARVs utilizadas, critérios de AIDS), são também fatores de risco para dor crônica e, em especial, dor neuropática foram avaliadas no questionário pelo autorrelato do paciente e busca no prontuário médico: coinfeção pelos vírus das hepáticas B e C, diabetes *mellitus* e o controle da doença pela dosagem de glico-hemoglobina, índice de massa corporal (calculado na avaliação física antropométrica) e uma questão aberta complementar sobre outras doenças não contempladas aqui.

5.4.4 Instrumentos

5.4.4.1 CAGE - Questionário de avaliação de alcoolismo

O CAGE é um dos instrumentos de triagem mais usados para o diagnóstico de desordem do uso de álcool. Trata-se de um acrônimo: *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener* (Florimbio; Generes; Thomas, 2025). É alternativa fácil, rápida e pouco intimidativa na detecção do alcoolismo (De Souza, 2015; O'Brien, 2018). As frases, componentes do questionário foram verbalmente apresentadas aos participantes, com a opção de respostas sim ou não (Anexo A).

Uma resposta positiva se relaciona a alto risco de abuso do álcool; e duas respostas positivas, alto risco de dependência do álcool (De Souza, 2015). Dessa forma, neste trabalho foram classificados os participantes como dependentes de álcool sempre que respondiam positivamente a duas ou mais questões do CAGE.

O questionário foi traduzido e validado para o português em 1983 por Masur e Monteiro (1983), com 88% de sensibilidade e 83% de especificidade.

5.4.4.2 Inventário Breve da Dor

O Inventário Breve de Dor (IBD) (Anexo B) é um dos instrumentos de avaliação da dor mais utilizados mundialmente. Ele permite ao paciente pontuar a intensidade da sua dor e o grau com que esta interfere em dimensões do sentimento e

funcionalidade, sendo assim um instrumento de avaliação multidimensional da dor. Inicialmente desenvolvido para avaliar dor no paciente com câncer, tem se mostrado útil em diversas outras condições dolorosas, como dores osteomusculares, fibromialgia, dores neuropáticas, dor pós-operatória e dor relacionada ao HIV/AIDS, entre outras. Além de capturar informações em um momento inicial, é útil também para avaliar melhorias após intervenções como início ou ajustes de plano terapêuticos (Cleeland, 2009).

Trata-se de escala de rápido preenchimento, fácil compreensão pelo paciente, podendo ser autoadministrada em pacientes letrados ou preenchida pelo investigador em casos de pacientes iletrados ou pouco letrado. Há pouca diferença na forma de administração, se realizada pelo paciente ou pelo profissional durante a entrevista (Cleeland, 2009).

5.4.4.3 DN4 - Questionário para diagnóstico de dor neuropática

Embora haja casos de dor neuropática de mais fácil identificação, como a neuralgia pós-herpética, outros menos evidentes podem trazer dificuldades diagnósticas. Instrumentos específicos para avaliação da dor neuropática permitem a identificação desse tipo de dor de forma simples e rápida (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016).

Entre os questionários para avaliação de dor neuropática de uso comum, incluindo para avaliação de NP-HIV (Scott *et al.*, 2020), a versão original francesa do DN4 e o *Neuropathic Pain Questionnaire* têm o maior número de propriedades de mensuração satisfatórias (Mathieson *et al.*, 2015). A versão em português foi a mais satisfatória entre as versões não francesas no quesito nível de evidência para a validade de construto, consistência interna e confiabilidade (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016).

O DN4 (Anexo C) é um instrumento com o objetivo de rastreio da dor neuropática. É composto de sete itens referentes a sintomas e três relacionados ao exame físico. É um sistema simples e objetivo constituído por um número relativamente pequeno de itens, mas com alta capacidade discriminatória entre dor nociceptiva e neuropática (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016; Santos *et al.* 2010). Cada item pontua 1 se a

resposta for positiva e zero se negativa, levando a um valor mínimo de zero e o máximo de 10. O ponto de corte é quatro. Valores iguais ou maiores que quatro sugerem dor neuropática. Apresenta sensibilidade de 83% e especificidade de 90% (Eckeli; Teixeira; Gouvêa, 2016). Na sua tradução para o português e validação no Brasil, mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 93,2% (Santos *et al.*, 2010).

5.4.4.4 Escala de Depressão de Goldberg

Escalas curtas para avaliação de depressão foram criadas para auxiliar médicos não psiquiatras a reconhecerem depressão, assim como as escalas de avaliação de transtornos de ansiedade. Tais escalas são derivadas de análises de traços latentes de entrevistas padronizadas de pesquisas psiquiátricas, promovendo medidas dimensionais de gravidade de cada desordem. O limiar de um sintoma é o ponto no qual a probabilidade de ter o sintoma é 0,5; logo, é a medida da gravidade do sintoma. Sintomas com baixos limiares são mais comuns do que os sintomas com altos limiares, de modo que a organização dos sintomas em ordem crescente de limiar reflete sua crescente importância como indicadores do traço latente (Goldberg *et al.*, 1988).

Breve entrevista a ser usada por não psiquiatras deve consistir em um pequeno conjunto de perguntas de triagem para estabelecer se o distúrbio tem probabilidade de estar presente para, a seguir, se existente, continuar com uma série de outras perguntas investigativas que são feitas somente se respostas positivas forem obtidas para as perguntas de triagem (Goldberg *et al.*, 1988).

Das quatro primeiras questões (triagem) das nove do questionário de Goldberg, basta uma ser positiva para que haja 50% de chance de depressão. Daí, deve-se seguir o questionário. Não havendo alguma questão positiva entre as quatro primeiras, não é necessário seguir com as demais.

Considera-se positivo para depressão três ou mais respostas afirmativas. A sensibilidade do questionário é de 85% e a especificidade 90% (Goldberg *et al.*, 1988; Núcleo de Telessaúde, 2009).

5.4.4.5 Questionário de Qualidade de Vida EUROQOL (EQ-5D-3L)

Para avaliação do impacto do estado de saúde na qualidade de vida foi utilizado o questionário EuroQol, que avalia cinco dimensões em qualidade de vida em saúde com três possibilidades de resposta para cada nível (EQ-5D-3L – EuroQol em 5 dimensões e 3 níveis) (Anexo E) (Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013; Santos *et al.*, 2016). Trata-se de instrumento genérico de medição da qualidade de vida relacionada à saúde, aplicável a ampla variedade de condições de saúde e de avaliação de resposta a tratamentos. Foi criado a partir de 1987 e publicado em 1990 pelo grupo EuroQol (rede internacional multidisciplinar de pesquisadores em estado de saúde), com a finalidade de obter informação sobre o impacto do estado de saúde na vida dos indivíduos, podendo ser aplicado na avaliação clínica e econômica de saúde, bem como em estudos populacionais e em outras pesquisas na área de saúde. É um recurso para medir qualidade de vida, além de permitir comparações entre populações (Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013; van Reenen; Janssen, 2015). Foi oficialmente traduzido para mais de 170 línguas, incluindo o português, com versão validada para uso no Brasil, aprovada pelo comitê de tradução do grupo EuroQol (Menezes *et al.*, 2015).

O EQ-5D gera evidências confiáveis com boa aceitabilidade, fiabilidade, validade e facilidade de interpretação na medição do estado de saúde (Bagattini, 2015; Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013), guardando correlações moderadas a altas com outras medidas de estado de saúde e de qualidade de vida relacionada à saúde (Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013). É um instrumento simples, de fácil aplicação e com boas taxas de respostas.

O EQ-5D-3L descreve a saúde em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma dessas dimensões é graduada em três níveis: 1, sem problemas; 2, alguns problemas; 3, problemas extremos. Dessa forma, permite desenvolver o total de 243 (3^5) estados de saúde diferentes. O questionário é complementado com a autoavaliação do estado de saúde do paciente numa escala visual analógica de zero (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável), denominada EQ-VAS (Ascef *et al.*, 2017; Bagattini, 2015; Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013; Menezes *et al.*,

2015; Santos *et al.*, 2015; Santos; Moreira; Santos, 2021; van Reenen; Janssen, 2015; Wu *et al.*, 2013).

Contudo, essa escala verbal analógica, apesar de ser um processo simples de atribuir valor, não permite representar o compromisso entre quantidade e qualidade de vida e, por isso, não pode contribuir como pesos para determinação de *quality-adjusted life years* / anos de vida ajustados à qualidade. Uma forma de associar um valor a um estado de saúde específico é obter um número com base nas preferências recolhidas da população em geral. Esse valor situa-se numa escala de um (saúde perfeita) a zero (morte), aceitando-se, contudo, valores negativos correspondentes a estados de saúde considerados como piores que a morte. A abordagem inicial para determinar esse valor de preferência foi desenvolvida na população britânica com base num conjunto inicial de 45 estados de saúde e 2.997 membros participantes. Contudo, o peso dado a cada uma dessas dimensões sofre variação cultural e diversos países europeus, como Portugal (Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013), e da América Latina, como Argentina, Chile e Brasil, entre outros, desenvolveram estudos a fim de definir pesos para essas dimensões segundo valores da sociedade local. No Brasil, as dimensões “mobilidade” e “atividades habituais” estão associadas a maiores perdas no valor de utilidade do estado de saúde (Santos *et al.*, 2016), enquanto, “ansiedade/ depressão” é o domínio que menos contribui para perdas (Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013; Santos *et al.*, 2016).

A maior prevalência de indivíduos reportando problemas moderados a extremos foi para dor/mal-estar e ansiedade/depressão (Ascef *et al.*, 2017; Ferreira; Ferreira; Pereira, 2013; Santos *et al.*, 2016; Santos; Moreira; Santos, 2021). O valor para o estado de saúde 11111 corresponde à saúde plena. Para computar o valor predito para outros estados de saúde diferentes de 11111, no Brasil, entre 2011 e 2014, foi realizado estudo para a criação do sistema de valores de utilidade para cada estado de saúde do EQ-5D (Bagattini, 2015; Santos *et al.*, 2016). Para se obter esse índice, pode-se consultar uma tabela com a apresentação deste para cada um dos possíveis estados de saúde ou recorrer à calculadora, ambos disponíveis no *site* QALY Brasil (Grupo QALY Brasil, 2024).

Esses valores que refletem a preferência dos pacientes por determinado estado de saúde são denominados índices de preferências por estado de saúde ou medidas de utilidade. O escore gerado retrata a qualidade de vida e o valor que ela tem para o paciente. Esse número associado à taxa de sobrevivência esperada para determinado paciente considerando sua doença e idade gera o *Quality-adjusted life years*, medida utilizada como desfechos em análises econômicas de custo-efetividade (Bagattini, 2015).

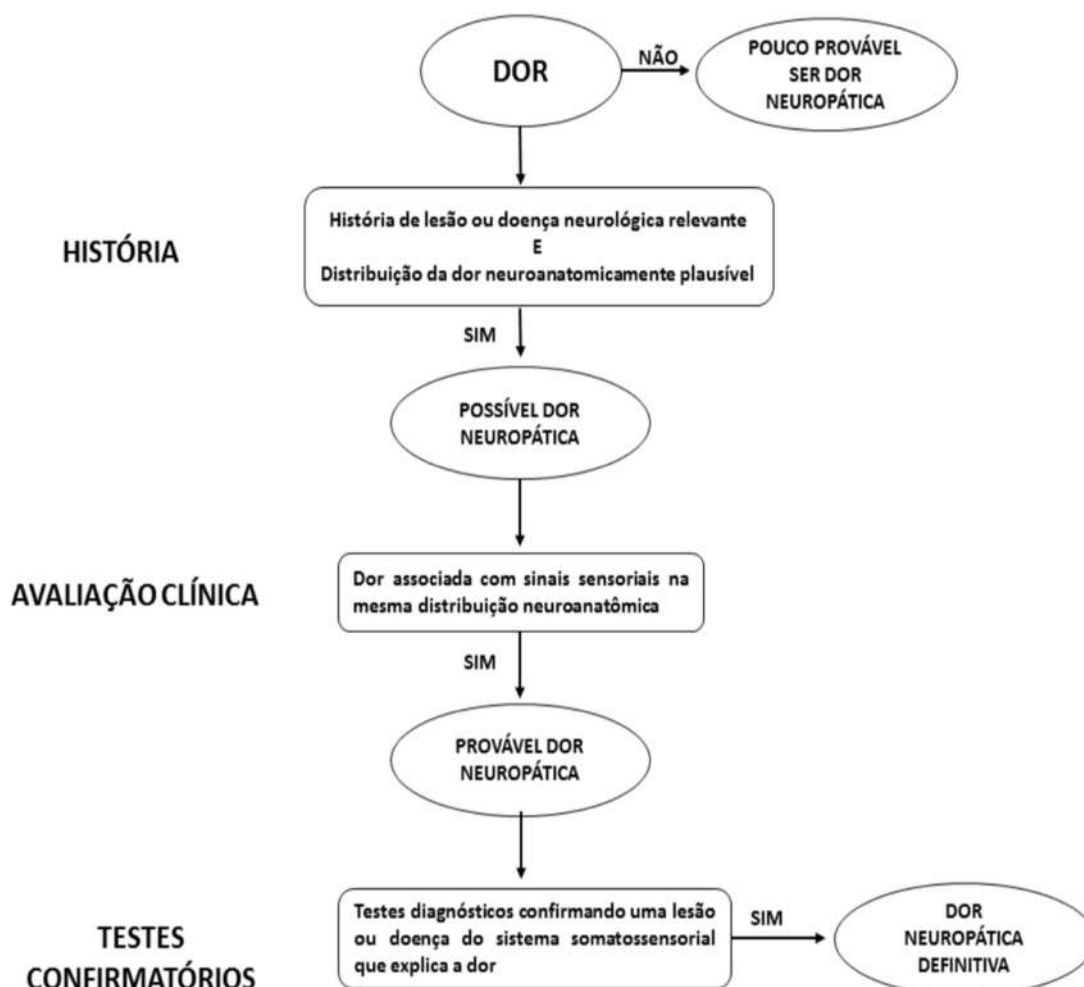
Para o uso desse instrumento, foi solicitada licença ao grupo EuroQol, concedida pelo registro número 67930 (Anexo F).

5.5 Classificação dos participantes com dor

Quanto ao critério temporal de classificação, foi definida como dor crônica a dor contínua ou recorrente por mais de três meses. Em relação à região da dor, além do registro sobre o diagrama da dor feito pelo paciente, componente do IBD, foi a ele também questionado pelo pesquisador o local da sua dor e registrado em uma ou mais das seguintes possibilidades: generalizada, craniofacial (tendo sido também avaliados separadamente os casos de dor orofacial e de dor de cabeça), cervical, dorsal, lombar, sacrocóccigea, glútea, ombro, mão, membro superior (quando acometia todo o membro), quadril, joelho, perna, pé tornozelo, membro inferior, (quando acometia todo o membro), torácica, abdominal, pélvica, genital, anal.

Na classificação fisiopatológica foi considerada dor neuropática e não neuropática (nociceptiva e/ou nociplástica). Para o diagnóstico de dor neuropática foram considerados o sistema de escalonamento de suspeição diagnóstica de dor neuropática (FIG. 8) e o DN4 (Anexo C).

Figura 8 - Sistema de escalonamento de suspeição diagnóstica de dor neuropática



Fonte: adaptado de Finnerup *et al.*, 2016.

O diagnóstico de PNSD-HIV considerou: sintomas de dor, parestesia ou dormência distal com envolvimento predominantemente distal de membros inferiores; sinais neurológicos, incluindo ausência ou diminuição do reflexo Aquileu relativamente ao reflexo patelar; redução de sensibilidade a dor, temperatura ou vibratória. Achados estes em região de botas ou botas e luvas. Atenção a histórico maior risco de PNSD-HIV como mau controle da doença ou o uso de TARVs mais neurotóxicas, além de atenção a fatores confundidores: etilismo, hipovitaminose B, diabetes, entre outros.

5.6 Critérios éticos da pesquisa

O projeto “Prevalência de dor crônica em participantes que vivem com HIV: estudo transversal em participantes ambulatoriais de um centro universitário de referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte” foi realizado de acordo com os princípios éticos que constam nas Resoluções nº. 196/1996 e nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número CAAE: 82164024.4.0000.5149.

Os participantes foram previamente orientados quanto à natureza aos e objetivos da pesquisa e sobre a preservação de seus dados de identificação, com a apresentação de resultados de forma generalizada e não individualizada. Aos que concordaram em participar foram solicitadas a leitura e assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Todas as premissas expostas foram respeitadas.

5.7 Análise estatística

5.7.1 Estatísticas descritivas

Foram utilizadas estatísticas descritivas (medidas de tendência central, dispersão e frequências relativas) para caracterização das variáveis. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, conforme a adequação à distribuição dos dados. Para comparações entre dois grupos independentes com variáveis quantitativas, foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Já para comparações pareadas, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Todos os testes adotaram nível de significância de 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. (Everitt, 1992; Johnson; Bhattacharyya, 1986; Conover, 1980).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização dos participantes

Participaram deste estudo 209 participantes, destes 71,8% do sexo masculino. A idade variou de 20 a 86 anos, média de 47,1 anos. Os resultados mostraram que 28,7% tinham entre 20 e 39 anos, 27,3% entre 40 e 49 anos, 26,8% entre 50 e 59 anos e 17,2%, 60 anos ou mais. A maioria (64,1%) tinha pelo menos nove anos de estudo e 63,6% residia em Belo Horizonte (TAB. 1).

Avaliando a renda familiar, observou-se que 2,2% não possuíam renda familiar ou recebiam até um salário mínimo e 39,7% recebiam pelo menos quatro salários mínimos. A maioria dos participantes (64,6%) tinha como ocupação alguma atividade geradora de renda. Aproximadamente 65% eram solteiros, 50,7% eram da cor branca e 28,7% eram pardos (TAB. 1).

Tabela 1 – Caracterização dos participantes em relação aos dados sociodemográficos

Característica	Resultado
Sexo	
Feminino	59 (28,2%)
Masculino	150 (71,8%)
Total	209 (100,0%)
20 a 29 anos	25 (12,0%)
30 a 39 anos	35 (16,7%)
40 a 49 anos	57 (27,3%)
50 a 59 anos	56 (26,8%)
60 a 69 anos	29 (13,9%)
70 anos ou mais	7 (3,3%)
Total	209 (100,0%)
Idade	
Mínimo – Máximo	20,0 – 86,0
Média ± desvio-padrão	47,1 ± 13,1
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	48,0 (36,5; 57,0)
Escolaridade / anos de estudo	
Analfabeto	8 (3,8%)
1 a 4 anos	32 (15,3%)
5 a 8 anos	35 (16,8%)
9 a 11 anos	64 (30,6%)
12 anos ou mais	70 (33,5%)
Total	209 (100,0%)
Local da residência	
Belo Horizonte	133 (63,6%)
Região metropolitana de Belo Horizonte	53 (25,4%)
Outras cidades	23 (11,0%)
Renda familiar	
Nenhuma renda	5 (2,6%)
1 salário-mínimo	38 (19,6%)
2 salários-mínimos	51 (26,3%)
3 salários-mínimos	23 (11,8%)
4 ou 5 salários-mínimos	53 (27,3%)
6 salários-mínimos ou mais	24 (12,4%)
Total	194 (100,0%)
Casos sem informação	15
Ocupação	
Do lar	4 (1,9%)
Aposentado / pensionista	36 (17,2%)
Desempregado	34 (16,3%)
Ocupação geradora de renda	135 (64,6%)
Total	209 (100,0%)
Estado civil	
Solteiro	135 (64,6%)
Casado	39 (18,7%)
Desquitado / divorciado / separado	19 (9,1%)
Viúvo	16 (7,6%)
Total	209 (100,0%)
Raça	
Amarela	4 (1,9%)
Branca	106 (50,7%)
Preta	39 (18,7%)
Parda	60 (28,7%)
Total	209 (100,0%)

Base de dados: 209 participantes.

Como pode ser observado, 23% dos participantes vivem com HIV entre um a cinco anos, 19,6% de seis a 10 anos, 17,7% de 11 a 15 anos e 20,1% há mais de 20 anos. As relações homo/bissexuais e heterossexuais são as formas mais prováveis de infecção, correspondendo a 38,3% e 39,7%, respectivamente (TAB. 2).

Tabela 2 - Caracterização dos participantes em relação aos dados da infecção pelo HIV

Característica	Resultado
Idade ao diagnóstico de HIV	
< 18 anos	1 (0,5%)
18 a 29 anos	81 (38,7%)
30 a 39 anos	65 (31,1%)
40 a 49 anos	37 (17,7%)
50 a 59 anos	16 (7,7%)
60 a 69 anos	8 (3,8%)
70 anos ou mais	1 (0,5%)
Total	209 (100,0%)
Tempo do diagnóstico de HIV	
Menos de 1 ano	8 (3,8%)
1 a 5 anos	48 (23,0%)
6 a 10 anos	41 (19,6%)
11 a 15 anos	37 (17,7%)
16 a 20 anos	33 (15,8%)
21 anos ou mais	42 (20,1%)
Total	209 (100,0%)
Provável forma de infecção	
Relação homo/bissexual	80 (38,3%)
Relação heterossexual	83 (39,7%)
Usuário de drogas endovenosas	1 (0,5%)
Hemotransfusão	2 (0,9%)
Outras formas	5 (2,4%)
Ignorado	38 (18,2%)
Total	209 (100,0%)

As TAB. 3 e 4 mostram a avaliação das alterações da carga viral e LTCD4+ antes e após o tratamento. Os resultados revelaram que houve significativa redução para a carga viral e significativo aumento para o LTCD4+.

Tabela 3 - Caracterização dos participantes em relação à carga viral atual e inicial

Medidas descritivas	Fase	
	Atual	Antes do tratamento
Indetectável	176 (84,2%)	7 (4,2%)
Mínimo-Máximo	0,0 – 799.000,0	0;0 – 2.266.862;0
Média±desvio-padrão	10.612,6 ± 71.907;0	111.432,2 ± 282.147,4
P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	0;0 (0;0; 0;0)	23.825,5 (4.379,5; 98.912,0)
p	< 0,001	

Base de dados: 209 participantes. **Nota:** a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste de Wilcoxon. **Casos sem informação:** atual (6) e antes do tratamento (41).

Tabela 4 - Caracterização dos participantes em relação ao LTCD4+ atual e o mais baixo apresentado (nadir)

Medidas descritivas	Fase	
	Atual	Antes do tratamento
Mínimo-Máximo	3,0 – 2.046,0	6,0 – 1.400,0
Média±desvio-padrão	650,8 ± 324,2	339,5 ± 261,8
P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	618,0 (438,5; 810,0)	314,5 (123,3; 459,5)
p	< 0,001	

Base de dados: 209 participantes.

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste de Wilcoxon.

Casos sem informação: atual (5) e antes do tratamento (33).

Os tratamentos atuais mais prevalentes foram DTG+3TC+TDF (35,8%) e TDF+3TC+EFZ (33,4%). Em relação ao tratamento anterior, 8,6% não tinham feito qualquer tratamento prévio, ou seja, ou estão no primeiro esquema ou, nunca trataram. Os principais tratamentos anteriores observados foram TDF+3TC+EFZ (26,3%), AZT+3TC+EFZ (22%), DTG+3TC+TDF (20%) e AZT+3TC+NVP (11%).

Tratamento antirretroviral atual:

Sem tratamento	3	1,4%
DTG+3TC+TDF	75	35,8%
TDF+3TC+EFZ	70	33,4%
DTG+3TC	10	4,7%
ATV+RTV+TDF+3TC	10	4,7%
NVP+TDF+3TC	7	3,3%
AZT+3TC+NVP	5	2,4%
AZT+RTV+3TC+TDF	4	1,9%
AZT+3TC+EFZ	4	1,9%
ABC+3TC+EFZ	2	1%
DRV+RTV+DTG+3TC	2	1%
ATV+TDF+3TC	2	1%
ATV+DTG	1	0,5%
ATV+DTG+TDF+3TC	1	0,5%
ATV+RTV+DTG+TDF+3TC	1	0,5%
ABC+ATV+3TC	1	0,5%
ABC+DTG+3TC	1	0,5%
DRV+RTV+MVQ+3TC+DTG	1	0,5%
DRV+RTV+DTG+TDF+3TC	1	0,5%
DRV+MVQ+ETR+TDF+3TC+RTV	1	0,5%
DRV+ETR+3TC+DTG+RTN+TDF	1	0,5%

AZT+RTV+ABC+3TC	1	0,5%
AZT+3TC+ATV	1	0,5%
AZT+3TC+ATV+RTV	1	0,5%
AZT+3TC+DTG	1	0,5%
ARV+RTV+DTG+TDF+3TC	1	0,5%
ARV+RTV+DTG	1	0,5%

Tratamentos antirretrovirais prévios:

Nenhum	18	8,6%
TDF+3TC+EFZ	55	26,3%
AZT+3TC+EFZ	46	22%
DTG+3TC+TDF	42	20%
AZT+3TC+NVP	23	11%
ATV+RTV+TDF+3TC	11	5,3%
AZT+ATV+RTV+3TC	6	2,9%
NVP+TDF+3TC	4	1,9%
LPV+RTV+TDF+3TC	4	1,9%
ATV+TDF+3TC	3	1,5%
D4T+3TC+EFZ	3	1,5%
AZT+DDI	3	1,5%
AZT+LPV+RTV+3TC	2	1%
ATV+RTV+3TC	2	1%
ABC+3TC+LPV+RTV	2	1%
AZT	2	1%
AZT+EFZ	2	1%
AZT+3TC	1	0,5%
ATV+RTV+3TC	1	0,5%
ATV+RTV+TDF+3TC+EFZ	1	0,5%
ABC+3TC+LPV	1	0,5%
ABC+3TC+EFZ	1	0,5%
AZT+IDV+3TC	1	0,5%
AZT+LQV+RTV+3TC	1	0,5%
AZT+TDF+3TC	1	0,5%
AZT+ATV+RTV+3TC+TDF	1	0,5%
AZT+DTG+3TC	1	0,5%
AZT+NEV+3TC	1	0,5%
AZT+DRV+RTV+3TC	1	0,5%
EFZ+3TC	1	0,5%

D4T+LPV+RTV+3TC	1	0,5%
RAL+TDF+3TC	1	0,5%
RAL+DRV+RTV+3TC	1	0,5%
DRV+RTV+TDF+3TC	1	0,5%
DRV+TDF+3TC	1	0,5%

Nenhum participante apresentava doenças não infecciosas caracterizadoras de AIDS, no período de 6 meses antecedentes a entrevista, salvo LTCD4+ < 200 células mm³.

Tabela 5 - Caracterização dos participantes em relação aos dados da história clínica atual

Característica	Resultado
Outras intercorrências clínicas	
Sim	32 (17%)
Não	158 (83)
Total	190 (100,0%)
Casos sem informação	19

Base de dados: 209 participantes

Outras intercorrências clínicas:

- Sífilis 7 (3,7%)
- Herpes genital 4 (2,1%)
- Disfunção renal 2 (1%)
- Anemia 1 (0,5%)
- Coledecolitíase 1 (0,5%)
- Fadiga 1 (0,5%)
- Hiponatremia 1 (0,5%)
- Linfadenopatia 1 (0,5%)
- Lipodistrofia 1 (0,5%)
- Pancreatite 1 (0,5%)
- Escabiose 1 (0,5%)
- Perda de peso involuntária 1 (0,5%)
- Icterícia 1 (0,5%)
- Diarreia 1 (0,5%)
- Tuberculose 1 (1,0%)
- Adenopatia 1 (0,5%)

- Balanite 1 (0,5%)
- Candidíase genital 1 (0,5%)
- Hepatite B 1 (0,5%)
- Herpes Zoster 1 (0,5%)
- Leishmaniose visceral 1 (0,5%)
- Micose virilha 1 (0,5%)

Os resultados mostraram que 52,2% nunca fumaram, 26,3% fumam, em média, 3,7 cigarros por dia há 24,6 anos, representando uma carga tabágica de 4,5 anos-maço. Em média, 21,5% já tiveram o hábito de fumar por 25,4 anos, fumavam 19,9 cigarros por dia e pararam de fumar há 13,7 anos. Entre os participantes, 58,4% fazem uso de bebida alcoólica sem dependência de álcool e 37,3% não fazem uso de bebida alcoólica. Apenas 3,4% demonstraram dependência ao álcool (TAB. 6).

As afecções definidoras de AIDS foram encontradas, em algum momento, em 40,2% dos participantes, principalmente naqueles com histórico de LTCD4+ <200 células/mm³, sendo as mais frequentes: síndrome consumptiva relacionada ao HIV, neurotoxoplasmose e candidíase esofágica. Menos de 2% (1,9%) dos pacientes são portadores do vírus da hepatite C (HCV). Já o vírus da hepatite B (HBV) está presente em 4,3% dos pacientes (nove casos). A maioria dos pacientes apresentou alguma comorbidade, principalmente hipertensão arterial sistólica, transtorno depressivo, dislipidemia e obesidade (TAB. 6).

Aproximadamente 46% dos participantes apresentaram peso normal para a altura, 34,9% estavam acima do peso e 16,3% apresentaram algum grau de obesidade, formando uma maioria de obesos e sobrepesos. Esters dados foram apresentados na Tabela 6.

Vinte e oito participantes não tiveram registro da menor contagem de LTCD4+ da série histórica (NADIR), outro importante definidor do estágio da infecção pelo HIV, seja por virem de outros serviços ou por terem esse registro em volume de prontuário físico precedente ao prontuário em uso no momento da coleta e, em ambos os casos, não terem esse dado disponível no Sistema de Controle de

Exames Laboratoriais (SISCEL). Desses participantes, 13 tinham histórico alguma doença definidora de AIDS.

Dois participantes, embora tivessem LTCD4+ inicial >200 células/mm³, não apresentavam registros possível de definir se havia doenças definidoras de AIDS.

Alguma doença definidora de AIDS foi manifestada em 16 participantes com NADIR e LTCD4+ atual >200 células/mm³.

Mais ênfase foi dada à pesquisa do LTCD4+ atual (momento da coleta de dados) e NADIR. É possível que, em algum momento, algum paciente com LTCD4+ atual e NADIR >200 células/minuto tenha tido níveis de LTCD4+ inferiores a 200 e não terem sido computados pelos motivos expostos anteriormente.

Dos 58 participantes com nadir de LTCD4 <200 células/mm³, 33 (56,9%) apresentaram outras afecções definidoras de AIDS; 10 deles tiveram duas ou mais doenças definidoras de AIDS distintas.

Dos 87 participantes com AIDS, 33 apresentavam CD4 <200 células/mm³, dois casos não tinham registro deste exame. Foram encontradas 15 diferentes afecções definidoras de AIDS.

Tabela 6 – Caracterização dos participantes quanto a história prévia e fatores de risco para desenvolver dor neuropática.

Característica	Resultado
Tabagismo	
Sim	55 (26,3%)
Nunca fumou	109 (52,2%)
Não	45 (21,5%)
Total	209 (100,0%)
Tempo que fuma (anos)	
Mínimo – Máximo	1,0 – 65,0
Média ± desvio-padrão	24,6 ± 14,6
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	23,5 (15,0; 35,0)
Número de cigarros / dia que fuma	
Mínimo – Máximo	1,0 – 40,0
Média ± desvio-padrão	13,7 ± 10,7
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	10,0 (4,5; 20,0)
Tempo que fumou (anos)	
Mínimo – Máximo	6,0 – 50,0
Média ± desvio-padrão	25,4 ± 11,6
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	24,0 (17,0; 35,0)
Tempo que parou de fumar (anos)	
Mínimo – Máximo	0,0 – 42,0
Média ± desvio-padrão	13,7 ± 11,6
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	11,0 (5,0; 20,0)
Número de cigarros /dia que fumava	
Mínimo – Máximo	1,0 – 80,0
Média ± desvio-padrão	19,9 ± 16,1
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	200 (5,8; 30,0)
Fez uso de bebida alcoólica	
Sim, com dependência de álcool	7 (3,4%)
Sim, sem dependência de álcool	123 (58,8%)
Sim, sem informação para dependência	2 (1,0%)
Não	78 (37,3%)
Total	209 (100,0%)
Pacientes com afecções definidoras de AIDS	
Sim	84 (40,2%)
Não	114 (59,8%)
Total	198 (100%)
Casos sem informação	11
HCV	
Sim	4 (1,9%)
Não	205 (98,1%)
Total	209 (100,0%)
HBV	
Sim	9 (4,3%)
Não	200 (95,7%)
Total	209 (100,0%)
Comorbidades	
Sim	120 (58,0%)
Não	87 (42,0%)
Total	207 (100,0%)
Casos sem informação	2
Peso (kg)	
Mínimo – Máximo	39,0 – 138,0
Média ± desvio-padrão	71,7 ± 14,9
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	72,0 (62,0; 80,0)

continua

Tabela 6 – Caracterização dos participantes quanto a história prévia e fatores de risco - continua

Característica	Resultado
Altura (cm)	
Mínimo – Máximo	145,0 – 193,0
Média ± desvio-padrão	168,5 ± 9,5
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	169,0 (162,0; 175,0)
Índice de massa corporal	
Mínimo – Máximo	18,0 – 45,0
Média ± desvio-padrão	25,2 ± 4,5
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	25,0 (22,0; 27,0)
Classificação do IMC	
Abaixo do peso (17 a 18,4)	7 (3,3%)
Peso normal (18,5 a 24,9)	95 (45,5%)
Sobrepeso (25 a 29,9)	73 (34,9%)
Obesidade grau I (30 a 34,9)	28 (13,4%)
Obesidade grau II (35 a 40)	4 (1,9%)
Obesidade grau III (maior que 40)	2 (1,0%)
Total	209 (100,0%)
Pressão arterial sistólica	
Mínimo – Máximo	100,0 – 200,0
Média ± desvio-padrão	127,0 ± 17,1
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	120,0 (120,0; 130,0)
Pressão arterial diastólica	
Mínimo – Máximo	70,0 – 120,0
Média ± desvio-padrão	81,4 ± 9,9
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	80,0 (80,0; 85,0)

Base de dados: 209 participantes

Doenças definidoras de AIDS:

• LTCD4+ < 200 células/mm ³ (32%)*	58
• Síndrome consumptiva relacionada ao HIV	16 (8,1%)
• Neurotoxoplasmose	13 (6,6%)
• Candidíase esofágica	07 (4,0%)
• Pneumonia por <i>Pneumocystis Jirovecii</i>	06 (3,0%)
• Sarcoma de Kaposi	06 (3,0%)
• Tuberculose (pulmonar atípica, disseminada ou extrapulmonar)***	05 (2,5%)
• Pneumonia recorrente	04 (2,0%)
• Encefalopatia pelo HIV	02 (1,0%)
• Infecções múltiplas ou recorrentes**	02 (1,0%)
• Doença por citomegalovírus (uveíte)	02 (1,0%)
• Linfoma imunoblástico	02 (1,0%)
• Meningite criptocócica	01 (0,5%)

- Histoplasmose disseminada 01 (0,5%)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva 01 (0,5%)
- Encefalopatia atribuída ao HIV 01 (0,5%)
- Criptococose extrapulmonar 01 (0,5%)

* 181 participantes com LTCD4+ conhecido.

** Um caso de meningite com pneumonia e um caso de tuberculose com pneumonia.

*** ganglionar, 01; pleural, 02; cutânea, 01; meníngea, 01.

Em relação às comorbidades, houve uma sistemática busca na anamnese e no prontuário médico por estas condições (coinfecções por vírus das hepatites B e C, diabetes *mellitus*, doença renal crônica). Outras afecções foram registradas conforme o relato do participante quanto à sua história médica e registros no prontuário.

Acometimentos de saúde

- Nenhum 55 (26,6%)
- Obesidade 34 (16%)
- Doença renal crônica 12 (5,8%)

Doenças endocrinometabólicas

- Diabetes *mellitus* 17 (8,2%)
- Pré-diabetes 04 (1,9%)
- Hipotireoidismo 04 (1,9%)
- Insuficiência de suprarenal 01 (0,5%)
- Dislipidemia 39 (18,8%)
- Osteoporose 02 (01%)

Doenças cardiovasculares

- Hipertensão arterial sistêmica 60 (29%)
- Insuficiência coronariana 02 (01%)
- Insuficiência cardíaca congestiva 02 (01%)
- Valvopatia 02 (01%)
- Insuficiência vascular periférica complicada
(erisipela de repetição) 01 (0,5%)

Afecções pulmonares

- Asma 02 (01%)
- Bronquite 04 (1,9%)
- Enfisema 01 (0,5%)

Afecções gastrointestinais

- Gastrite 01 (0,5%)
- Doença do refluxo gastroesofágico 01 (0,5%)
- Pancreatite crônica (alcoólica) 01 (0,5%)
- Doença esteatótica não alcoólica do fígado 01 (0,5%)

Doenças musculoesqueléticas

- Osteoartrite 04 (1,9%)
- Condropatia 01 (0,5%)
- Osteomielite crônica 01 (0,5%)
- Amputados 02 (01%)

Doenças neurológicas

- Neurotoxoplasmose* 09 (4,3%)
- Neurosífilis** 05 (2,4%)
- Epilepsia (não relacionada ao HIV) 04 (1,9%)
- Acidente vascular encefálico 02 (01%)
- Neurofibromatose 01 (0,5%)
- Sequela de meningite (déficit cognitivo) 01 (0,5%)
- Parestesia, sem dor, nos pés (s/ diagnóstico) 01 (0,5%)
- Encefalopatia atribuída ao HIV 01 (0,5%)

Transtornos psiquiátricos

- Transtorno depressivo 47 (22,7%)
- Transtorno por uso de substâncias
(maconha, *crack*, cocaína) 06 (2,9%)
- Transtorno bipolar 01 (0,5%)

Acometimentos oftalmológicos

- Uveíte (citomegalovírus) 02 (01%)
- Retinite sífilítica 01 (0,5%)
- Toxoplasmose ocular 01 (0,5%)
- Glaucoma 01 (0,5%)

- Microangiopatia pelo HIV 01 (0,5%)
- Perda visual monocular 01 (0,5%)

Doenças otorrinolaringológicas

- Sinusite crônica 02 (01%)
- Rinite crônica 01 (0,5%)
- Deficiência auditiva 01 (0,5%)
- Vertigem 01 (0,5%)

Outros

- Líquen plano 01 (0,5%)
- Miomatose uterina 01 (0,5%)
- Incontinência urinária 01 (0,5%)
- Hipertrofia benigna de próstata 01 (0,5%)

* Seis casos sem sequelas, um paciente com afasia, um com hemiparesia e um com epilepsia. ** Quatro casos sem sequelas, um com déficit cognitivo.

Dentre os 209 participantes, 80 (38,3%) tiveram alguma queixa de dor crônica. Segundo os dados de questionário IBD (intensidade da dor, considerando as últimas 24 horas), 50,6% desses participantes relataram que a pior dor foi intensa e 70,4% deles tiveram momentos sem dor. Quanto a média da dor relatada nas 24 horas, 51,9% relataram dor moderada e 22,2% nenhuma dor. No momento deste estudo, 60% declararam que não estavam com dor, 23,7% descreveram dor moderada e 12,5% dor leve. A maioria desses participantes faz tratamento medicamentoso para a dor crônica, principalmente com uso de analgésicos simples, anti-inflamatórios e relaxante muscular. Para a maioria, o tratamento proporcionou alívio da dor de pelo menos 30% deles nas últimas 24 horas.

Os participantes percebem maior impacto da dor nas atividades gerais e menor impacto no relacionamento com outras pessoas. Entre aqueles com dor crônica, em 13,6% a dor era neuropática. A maioria (58%) já se queixou com o médico assistente, sendo que as principais recomendações foram o uso de medicação e encaminhamento para a Ortopedia (TAB. 7). Três participantes não se lembravam se tinham se queixado com seu médico assistente e não havia este registro no prontuário. Os outros 31 não fizeram a queixa.

Tabela 7 – Caracterização dos participantes em relação aos dados do inventário breve da dor

Característica	Resultado
Queixa de dor crônica	
Sim	80 (38,3%)
Não	129 (61,7%)
Total	209 (100,0%)
Diagrama da dor	
Lombar	28 (34,6%)
Cabeça	15 (18,5%)
Dorso	13 (16,2%)
Joelhos	12 (14,8%)
Abdominal	11 (13,6%)
Ombros	11 (13,6%)
Abdominal	11 (13,6%)
Membros inferiores	9 (11,1%)
Membros superiores	8 (9,9%)
Cervicalgia	7 (8,6%)
Pernas	7 (8,6%)
Pés / tornozelos	7 (8,6%)
Torácica	6 (7,4%)
Mãos	5 (6,1%)
Orofacial	4 (4,9%)
Quadril	2 (2,5%)
Anal	1 (1,2%)
Generalizada	1 (1,2%)
Pior dor nas últimas 24 horas	
Leve (1 a 3)	8 (10,0%)
Moderada (4 a 7)	20 (25,0%)
Intensa (8 a 10)	41 (51,2%)
Nenhuma (0)	11 (13,8%)
Total	80 (100%)
Dor mais fraca nas últimas 24 horas	
Leve (1 a 3)	13 (16,3%)
Moderada (4 a 7)	10 (12,5%)
Intensa (8 a 10)	0 (0,0%)
Nenhuma (0)	57 (71,2%)
Total	80 (100,0%)
Média de dor	
Leve (1 a 3)	9 (11,3%)
Moderada (4 a 7)	41 (51,2%)
Intensa (8 a 10)	12 (15,0%)
Nenhuma (0)	18 (22,5%)
Total	80 (100,0%)
Dor agora	
Leve (1 a 3)	10 (12,5%)
Moderada (4 a 7)	19 (23,7%)
Intensa (8 a 10)	3 (3,8%)
Nenhuma (0)	48 (60,0%)
Total	80 (100,0%)
Tratamento para dor crônica	
Sim	45 (56,3%)
Não	35 (43,7%)
Total	80 (100,0%)

continua

Tabela 7 – Caracterização dos participantes em relação aos dados do inventário breve da dor

Característica	Resultado
Tipo de tratamento para dor crônica	
Analgésico simples (paracetamol ou dipirona)	11 (68,2%)
Analgésico simples + relaxante muscular	9 (19,1%)
AINE	7 (14,9%)
Analgésico + AINE + relaxante muscular	3 (6,4%)
Opioide fraco	3 (6,4%)
Adjuvantes (ADT, gabapentina, oxycarbazepina)	3 (6,4%)
Analgésico simples + AINE	2 (4,3%)
Relaxante muscular	1 (2,1%)
Antiespasmódico	1 (2,1%)
Analgésicos simples associados (dipirona + paracetamol)	1 (2,1%)
Analgésico simples + AINE + antiespasmódico	1 (2,1%)
Opioide fraco + Analgésico simples (codeína + paracetamol)	1 (2,1%)
AINE + Adjuvante (ISRSN)	1 (2,1%)
AINE + Analgésico simples + cafeína	1 (2,1%)
AINE + Analgésico simples + relaxante muscular	1 (2,1%)
AINE + combinação de analgésicos simples (dipirona e paracetamol) + relaxante muscular	1 (2,1%)
AINE + Analgésicos simples + antiespasmódico	1 (2,1%)
Dimeticona + Al(OH) ₃ + Mg(OH) ₂	1 (2,1%)
Intensidade da melhora com o tratamento nas últimas 24 horas	
0%	3 (7,7%)
15% a 30%	6 (15,4%)
31 a 60%	15 (38,5%)
61 a 90%	9 (23,1%)
100%	6 (15,4%)
Total	39 (100,0%)
Casos sem informação	8
Impacto da dor – atividade geral	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	5,7 ± 3,5
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	6,5 (2,3; 8,0)
Impacto da dor – humor	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	4,5 ± 4,0
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	5,0 (0,0; 8,0)
Impacto da dor – habilidade ao caminhar	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	4,3 ± 4,2
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	4,5 (0,0; 8,0)
Impacto da dor – trabalho	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	4,7 ± 4,1
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	6,0 (0,0; 8,0)
Impacto da dor – relacionamento com outras pessoas	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	3,1 ± 3,7
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	0,0 (0,0; 7,0)
Impacto da dor – sono	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	4,4 ± 4,0
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	5,0 (0,0; 8,0)

continua

Tabela 7 – Caracterização dos participantes em relação aos dados do inventário breve da dor - concluí

Característica	Resultado
Impacto da dor – forma de apreciar a vida	
Mínimo – Máximo	0,0 – 10,0
Média ± desvio-padrão	3,7 ± 4,1
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	1,5 (0,0; 8,0)
Impacto da dor – global	
Mínimo – Máximo	0,0 - 100
Média ± desvio-padrão	4,3 ± 2,7
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	4,0 (2,2; 6,3)
Dor neuropática	
Sim	11 (13,7%)
Não	69 (86,3%)
Total	80 (100%)
Queixa de dor para o médico assistente	
Sim	47 (58,8%)
Não	33 (41,2%)
Total	80 (100,0%)

Base de dados: 209 participantes

Atitudes do médico assistente frente à queixa de dor crônica dos 47 pacientes:

- NENHUMA 07 (14,9%)
- MEDICAÇÃO 16 (34%)
 - Anti-inflamatório (AINE) 3
 - AINE + dipirona + escopolamina 1
 - Paracetamol + dipirona 1
 - Gabapentina 1
 - Carbamazepina 1
 - Vitamina B12 1
 - Ciclobenzaprina 1
 - Codeína + Paracetamol 1
 - Não especificado 6
- TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO 03 (6,4%)
 - Orientações não especificadas 1
 - Repouso (+ AINE) 1
 - Atividade física (+ ciclobenzaprina) 1
- SOLICITAÇÃO DE EXAMES COMPLEMENTARES 08 (17%)
 - Ultrassom 3 (2 de abdômen)
 - Radiografia 2 (1 de coluna)
 - Endoscopia digestiva alta 1

Colonoscopia	1
Eletroneuromiografia	1
• ENCAMINHAMENTO	19 (40,4%)
Ortopedia	9
Neurologia	6
Ortopedia + neurologia	1
Clínica da dor	1
Não especificado	1

O diagrama da dor, cujos resultados, foram apresentados na TAB. 7 detalha as dores craniofaciais em cefaleias e dores orofaciais. As dores de membros inferiores são divididas em: membro inferior, quando há acometimento de todo o membro; perna; joelho; quadril; e pé e tornozelo. As dores de membros superiores são divididas em membro superior, quando há acometimento de todo o membro; ombro; e mãos. Agrupando esses segmentos em craniofacial, membros superiores e inferiores, tem-se os resultados apresentados na tabela 8.

Tabela 8 - Caracterização dos participantes em relação à localização da dor no corpo (forma condensada) e a apresentação de componente neuropático por segmento corporal

Localização da dor	Sem componente neuropático	Com componente neuropático	Total
Membro inferior	29	3 (9,4%)	32 (40%)
Lombar	27	1 (3,6%)	28 (34,6%)
Membro superior	13	8 (31%)	21 (26,3%)
Dorso	12	1 (7,7%)	13 (16,3%)
Abdominal	11	0	11 (13,6%)
Cervical	7	0	7 (8,6%)
Torácica	6	0	6 (7,4%)
Anal	1	0	1 (1,2%)
Generalizada	1	0	1 (1,2%)
Sacrococígea	0	0	0
Pélvica	0	0	0
Genital	0	0	0

A TAB. 9 mostra uma avaliação da depressão e qualidade de vida desses participantes. Os resultados apuraram que 26,8% dos participantes apresentaram quadro de depressão. A dor/mal-estar e ansiedade/depressão são os dois traços da qualidade de vida mais afetados. E na escala visual analógica variou de 0 a 100%, com média de 75,4%.

Tabela 9 – Caracterização dos participantes em relação à depressão e qualidade de vida, conforme Questionário de Qualidade de Vida EUROQOL (EQ-5D-3L) e Escala de Depressão Goldberg

Característica	Resultado
Depressão	
Sim	56 (26,8%)
Não	153 (73,2%)
Total	209 (100,0%)
Qualidade de vida – Mobilidade	
Não tenho problemas para andar	180 (86,1%)
Tenho alguns problemas em andar	29 (13,9%)
Estou limitado a ficar na cama	0 (0,0%)
Total	209 (100,0%)
Qualidade de vida – Cuidados pessoais	
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	199 (95,2%)
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	10 (4,8%)
Sou incapaz de me lavar ou me vestir	0 (0,0%)
Total	209 (100,0%)
Qualidade de vida – Atividades habituais	
Não tenho problemas em desempenhar minhas atividades habituais	166 (79,4%)
Tenho alguns problemas em desempenhar minhas atividades habituais	41 (19,6%)
Sou incapaz de desempenhar minhas atividades habituais	2 (1,0%)
Total	209 (100,0%)
Qualidade de vida – Dor/mal-estar	
Não tenho dores ou mal-estar	100 (47,8%)
Tenho dores ou mal-estar moderados	94 (45,0%)
Tenho dores ou mal-estar extremos	15 (7,2%)
Total	209 (100,0%)
Qualidade de vida – Ansiedade/Depressão	
Não estou ansioso ou deprimido	84 (40,2%)
Estou moderadamente ansioso ou deprimido	96 (45,9%)
Estou extremamente ansioso ou deprimido	29 (13,9%)
Total	209 (100,0%)
Índice EQ-5D-3L	
Mínimo – Máximo	0,004 – 1,000
Média ± desvio-padrão	0,780 ± 0,265
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	0,877 (0,770; 1,000)
Escala VAS	
Mínimo – Máximo	0,0 – 100,0
Média ± desvio-padrão	75,4 ± 21,4
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	80,0 (60,0; 90,0)

Base de dados: 209 participantes

6.2 Avaliação da dor crônica

Os resultados da TAB. 10 mostram que os participantes com dor crônica apresentaram quadro de depressão e qualidade de vida significativamente pior do que aqueles sem esta condição. Depressão estava presente em 41,3% dos pacientes com dor crônica e em 17,8% dos pacientes esta condição. Os participantes com dor crônica também exibiram pior quadro em todos os aspectos

que avaliam a qualidade de vida. E na escala visual analógica observou-se resultado significativamente inferior no grupo de participantes com dor crônica.

Tabela 10 - Avaliação da associação entre dor crônica, depressão e qualidade de vida

Característica	Dor crônica		p
	Sim	Não	
Depressão			
Sim	33 (41,3%)	23 (17,8%)	<0,001*
Não	47 (58,8%)	106 (82,2%)	
Qualidade de vida – Mobilidade			
Não tenho problemas para andar	60 (75,0%)	120 (93,0%)	<0,001*
Tenho alguns problemas para andar	20 (25,0%)	9 (7,0%)	
Qualidade de vida – Cuidados pessoais			
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	72 (90,0%)	127 (98,4%)	0,008**
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	8 (10,0%)	2 (1,6%)	
Qualidade de vida – Atividades habituais			
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	49 (61,3%)	117 (90,7%)	<0,001**
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	29 (36,3%)	12 (9,3%)	
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	2 (2,5%)	0 (0,0%)	
Qualidade de vida – Dor/Mal-estar			
Não tenho dores ou mal-estar	9 (11,3%)	91 (70,5%)	<0,001*
Tenho dores ou mal-estar moderados	58 (72,5%)	36 (27,9%)	
Tenho dores ou mal-estar extremos	13 (16,3%)	2 (1,6%)	
Qualidade de vida – Ansiedade/depressão			
Não estou ansioso/ deprimido	14 (17,5%)	70 (54,3%)	<0,001*
Estou moderadamente ansioso/deprimido	45 (56,3%)	51 (39,5%)	
Estou extremamente ansioso/deprimido	21 (26,3%)	8 (6,2%)	
Índice EQ-5D-3L			
Média ± desvio-padrão	0,609 ± 0,306	0,886 ± 0,164	<0,001***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	0,771 (0,336; 0,806)	0,929 (0,826; 1,000)	
Escala visual analógica			
Média ± desvio-padrão	68,1 ± 22,9	79,9 ± 19,1	<0,001***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	70,0 (50,0; 80,0)	85,0 (70,0; 95,0)	

Base de dados: 209 participantes

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste qui-quadrado (*) , teste exato de Fisher (**) e teste de Mann-Whitney (***)

Uma comparação entre os participantes com dor crônica e aqueles sem esta condição foi realizada em relação às diversas variáveis explicativas. Inferiu-se que os dois grupos diferiram apenas em relação à pressão arterial sistólica, sendo que os participantes com dor crônica apresentaram resultados significativamente superiores quando comparados com aqueles sem dor crônica. Para as demais variáveis nenhuma diferença foi constatada (TAB. 11).

A partir dos resultados da TAB. 11, uma análise multivariada foi realizada com o objetivo de identificar os fatores que poderiam explicar a dor crônica. Entraram no modelo as variáveis probabilidade de significância inferior a 25% (0,25): sexo, faixa etária, renda familiar, ocupação, uso de bebidas alcoólicas, infecções oportunistas, comorbidades não transmissíveis LTCD4+ nadir e atual. Encontrou-se uma associação significativa entre LTCD4+ antes do tratamento e dor crônica, sendo que o percentual de pacientes com dor crônica foi significativamente maior entre aqueles com $LTCD4+ \leq 200$ quando comparados com o grupo com $LTCD4+ > 200$, sem nenhuma associação significativa foi observada entre dor crônica e os valores de LTCD4+ atual. Nenhuma outra variável desta tabela pode ser identificada como fator de risco para dor crônica.

Tabela 11 – Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor crônica

Característica	Dor crônica		p
	Sim	Não	
Sexo			
Feminino	27 (45,8%)	32 (54,2%)	0,163*
Masculino	53 (35,3%)	97 (64,7%)	
Faixa etária			
20 a 29 anos	9 (36,0%)	16 (64,0%)	0,334**
30 a 39 anos	12 (34,3%)	23 (65,7%)	
40 a 49 anos	21 (36,8%)	36 (63,2%)	
50 a 59 anos	25 (44,6%)	31 (55,4%)	
60 a 69 anos	8 (27,6%)	21 (72,4%)	
70 anos ou mais	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Escolaridade / anos de estudo			
Analfabeto	2 (25,0%)	6 (75,0%)	0,285**
1 a 4 anos	11 (34,4%)	21 (65,6%)	
5 a 8 anos	18 (51,4%)	17 (48,6%)	
9 a 11 anos	27 (42,2%)	37 (57,8%)	
12 anos ou mais	22 (31,4%)	48 (68,6%)	
Local da residência			
Belo Horizonte	47 (35,3%)	86 (64,7%)	0,447*
RMBH	22 (41,5%)	31 (58,5%)	
Outras cidades	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
Renda familiar			
Nenhuma renda	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,233**
1 salário mínimo	16 (42,1%)	22 (57,9%)	
2 salários mínimos	22 (43,1%)	29 (56,9%)	
3 salários mínimos	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
4 ou 5 salários mínimos	15 (28,3%)	38 (71,7%)	
6 salários mínimos ou mais	6 (25,0%)	18 (75,0%)	
Ocupação			
Do lar	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0,173**
Aposentado / pensionista	18 (50,0%)	18 (50,0%)	
Desempregado	14 (41,2%)	20 (58,8%)	
Ocupação geradora de renda	48 (35,6%)	87 (64,4%)	
Estado civil			
Solteiro	48 (35,6%)	87 (64,4%)	0,666*
Casado	18 (46,2%)	21 (53,8%)	
Desquitado / divorciado / separado	8 (42,1%)	11 (57,9%)	
Viúvo	6 (37,5%)	10 (62,5%)	
Raça			
Amarela	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,791**
Branca	43 (40,6%)	63 (59,4%)	
Preta	13 (33,3%)	26 (66,7%)	
Parda	22 (36,7%)	38 (63,3%)	
Idade ao diagnóstico de HIV			
< 29 anos	29 (35,4%)	53 (64,6%)	0,788**
30 a 39 anos	25 (38,5%)	40 (61,5%)	
40 a 49 anos	14 (37,8%)	23 (62,2%)	
50 a 59 anos	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
60 anos ou mais	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Tempo do diagnóstico de HIV			
Menos de 1 ano	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,514*
1 a 5 anos	17 (35,4%)	31 (64,6%)	
6 a 10 anos	20 (48,8%)	21 (51,2%)	
11 a 15 anos	14 (37,8%)	23 (62,2%)	
16 a 20 anos	13 (39,4%)	20 (60,6%)	
21 anos ou mais	15 (35,7%)	27 (64,3%)	

continua

Tabela 11 – Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor crônica -
conclui

Característica	Dor crônica		p
Provável forma de infecção			
Relação homo/bissexual	30 (37,5%)	50 (62,5%)	0,984**
Relação heterossexual	33 (39,8%)	50 (60,2%)	
Outras formas	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
Ignorado	14 (36,8%)	24 (63,2%)	
Tabagismo			
Sim	21 (38,2%)	34 (61,8%)	0,814*
Nunca fumou	40 (36,7%)	69 (63,3%)	
Não	19 (42,2%)	26 (57,8%)	
Fez uso de bebida alcoólica			
Sim	45 (34,4%)	86 (65,6%)	0,130*
Não	35 (44,9%)	43 (55,1%)	
Afecções definidoras de AIDS			
Sim	27 (32,1%)	58 (67,9%)	0,135*
Não	53 (42,4%)	72 (57,6%)	
LTCD4+ nadir			
≤ 200	15 (25,9%)	43 (74,1%)	0,015*
> 200	53 (44,9%)	65 (55,1%)	
LTCD4+ atual			
≤ 200	3 (25,0%)	9 (75,0%)	0,235*
> 200	77 (40,1%)	115 (59,9%)	
HCV			
Sim	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,638**
Não	78 (38,0%)	127 (62,0%)	
HBV			
Sim	3 (33,3%)	6 (66,7%)	1,000**
Não	77 (38,5%)	123 (61,5%)	
Comorbidades não transmissíveis			
Sim	52 (43,3%)	68 (56,7%)	0,072*
Não	27 (31,0%)	60 (69,0%)	
Peso (kg)			
Média ± desvio-padrão	72,6 ± 16,0	71,2 ± 14,2	0,714***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	71,5 (62,0; 80,0)	72 (61,5; 79,5)	
Altura (cm)			
Média ± desvio-padrão	167,2 ± 9,2	169,2 ± 9,7	0,104***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	168,0 (160,0; 173,0)	169,0 (162,0; 178,0)	
Classificação do IMC			
Abaixo do peso (17 a 18,4)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,169**
Peso normal (18,5 a 24,9)	32 (33,3%)	64 (66,7%)	
Acima do peso (25 a 29,9)	27 (37,0%)	46 (63,0%)	
Obesidade grau I (30 a 34,9)	17 (50,0%)	17 (50,0%)	
Pressão arterial sistólica			
Média ± desvio-padrão	131,6 ± 20,1	122,9 ± 13,0	0,043***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	125,0 (120,0; 140,0)	120 (120,0; 130,0)	
Pressão arterial diastólica			
Média ± desvio-padrão	82,7 ± 11,2	80,3 ± 8,7	0,280***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	80 (75; 90)	80 (77,5; 80)	

Base de dados: 209 participantes

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (**), e teste de Mann-Whitney (***).

6.2.1 Avaliação da dor neuropática

Considerando-se o grupo de participantes com dor crônica, os resultados mostraram que aqueles com dor neuropática não diferem significativamente daqueles sem dor neuropática quanto à depressão e qualidade de vida (TAB. 12).

Tabela 12 – Avaliação da associação entre dor neuropática, depressão e qualidade de vida considerando-se os participantes com dor crônica

Característica	Dor neuropática		p
	Sim	Não	
Depressão			
Sim	6 (54,5%)	27 (39,1%)	0,347**
Não	5 (45,5%)	42 (60,9%)	
Índice EQ-5D-3L			
Média ± desvio-padrão	0,489± 0,280	0,628 ± 0,307	0,111***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	0,372 (0,303; 0,806)	0,806 (0,336; 0,806)	
Escala visual analógica			
Média ± desvio-padrão	65,0 ± 20,1	68,6 ± 23,4	0,544***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	65,0 (60,0; 80,0)	70,0 (50,0; 82,5)	

Base de dados: 80 participantes.

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste exato de Fisher (**) e teste de Mann-Whitney (***).

Uma comparação entre os pacientes com dor neuropática e aqueles sem esta condição foi realizada por análise multivariada em relação às diversas variáveis explicativas neste estudo (TAB 13). Houve uma associação significativa com o LTCD4+ nadir e o atual. Nos dois casos, o percentual de participantes com dor neuropática foi significativamente superior no grupo com LTCD4+ ≤ 200.

Abstraiu-se que os dois grupos diferiram também quanto ao peso, sendo que os participantes com dor apresentaram peso significativamente superiores quando comparados aos sem dor neuropática. Para as demais variáveis nenhuma diferença foi observada.

Tabela 13 - Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor neuropática considerando-se os participantes com dor crônica

Característica	Dor neuropática		p
	Sim	Não	
Sexo			
Feminino	4 (14,8%)	23 (85,2%)	1,000**
Masculino	7 (13,2%)	46 (86,8%)	
Faixa etária			
20 a 29 anos	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,978**
30 a 39 anos	1 (8,3%)	11 (91,7%)	
40 a 49 anos	4 (19,0%)	17 (81,0%)	
50 a 59 anos	4 (16,0%)	21 (84,0%)	
60 a 69 anos	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
70 anos ou mais	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
Escolaridade / anos de estudo			
Analfabeto	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,095**
1 a 4 anos	0 (0,0%)	11 (100,0%)	
5 a 8 anos	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
9 a 11 anos	2 (7,4%)	25 (92,6%)	
12 anos ou mais	3 (13,6%)	19 (86,4%)	
Local da residência			
Belo Horizonte	4 (8,5%)	43 (91,5%)	0,070**
RMBH	3 (13,6%)	19 (86,4%)	
Outras cidades	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
Renda familiar			
Nenhuma renda	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,739**
1 salário mínimo	3 (18,8%)	13 (81,3%)	
2 salários mínimos	3 (13,6%)	19 (86,4%)	
3 salários mínimos	2 (18,2%)	9 (81,8%)	
4 ou 5 salários mínimos	1 (6,7%)	14 (93,3%)	
6 salários mínimos ou mais	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
Ocupação			
Aposentado / pensionista	3 (16,7%)	15 (83,3%)	0,815**
Desempregado	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
Ocupação geradora de renda	7 (14,6%)	41 (85,4%)	
Estado civil			
Solteiro	8 (16,7%)	40 (83,3%)	0,654**
Casado	3 (16,7%)	15 (83,3%)	
Desquitado / divorciado / separado	0 (0,0%)	8 (100,0%)	
Viúvo	0 (0,0%)	6 (100,0%)	
Raça			
Amarela	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,315**
Branca	9 (20,9%)	34 (79,1%)	
Preta	1 (7,7%)	12 (92,3%)	
Parda	1 (4,5%)	21 (95,5%)	
Idade ao diagnóstico de HIV			
< 29 anos	4 (13,8%)	25 (86,2%)	0,671**
30 a 39 anos	4 (16,0%)	21 (84,0%)	
40 a 49 anos	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
50 a 59 anos	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
60 anos ou mais	0 (0,0%)	5 (100,0%)	
Tempo do diagnóstico de HIV			
Menos de 1 ano	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,183**
1 a 5 anos	1 (5,9%)	16 (94,1%)	
6 a 10 anos	3 (1,05%)	17 (85,0%)	
11 a 15 anos	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
16 a 20 anos	3 (23,1%)	10 (76,9%)	
21 anos ou mais	0 (0,0%)	15 (100,0%)	

continua

Tabela 13 - Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor neuropática considerando-se os participantes com dor crônica

Característica	Dor neuropática		p
	Sim	Não	
Provável forma de infecção			
Relação homo/bissexual	5 (16,7%)	25 (83,3%)	0,481**
Relação heterossexual	3 (9,1%)	30 (90,9%)	
Outras formas	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Ignorado	2 (14,3%)	12 (85,7%)	
Outras intercorrências clínicas			
Sim	0 (0,0%)	2 (100,0%)	1,000**
Não	11 (15,5%)	60 (84,5%)	
Tabagismo			
Sim	2 (9,5%)	19 (90,5%)	0,303**
Nunca fumou	8 (20,0%)	32 (80,0%)	
Não	1 (5,3%)	18 (94,7%)	
Fez uso de bebida alcoólica			
Sim	5 (11,1%)	40 (88,9%)	0,521**
Não	6 (17,1%)	29 (82,9%)	
Afecções definidoras de AIDS			
Sim	8 (9,5%)	76 (90,5%)	0,030**
Não	3 (2,64%)	122 (97,6%)	
LTCD4+ antes do tratamento			
≤ 200	5 (33,3%)	10 (67,7%)	0,036**
> 200	5 (9,4%)	48 (90,6%)	
LTCD4+ atual			
≤ 200	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,048**
> 200	9 (11,7%)	68 (88,3%)	
HCV			
Sim	0 (0,0%)	2 (100,0%)	1,000**
Não	11 (14,1%)	67 (85,9%)	
HBV			
Sim	0 (0,0%)	3 (100,0%)	1,000**
Não	11 (14,3%)	66 (85,7%)	
Comorbidades não transmissíveis			
Sim	7 (13,5%)	45 (86,5%)	1,000**
Não	4 (14,8%)	23 (85,2%)	
Peso (kg)			
Média ± desvio-padrão	83,3 ± 23,2	70,9 ± 14,0	0,049***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	76,0 (74,0; 100,0)	70,0 (62,0; 79,5)	
Altura (cm)			
Média ± desvio-padrão	171,5 ± 11,9	166,6 ± 8,6	0,120***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	175,0 (163,0; 181,0)	167,0 (160,0; 171,5)	
Classificação do IMC			
Abaixo do peso (17 a 18,4)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	0,634**
Peso normal (18,5 a 24,9)	4 (12,5%)	28 (87,5%)	
Acima do peso (25 a 29,9)	3 (11,1%)	24 (88,9%)	
Obesidade grau I (30 a 34,9)	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
Pressão arterial sistólica			
Média ± desvio-padrão	139 ± 10,2	130,3 ± 21,2	0,080***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	140,0 (130,0; 147,5)	120,0 (120,0; 140,0)	

continua

Tabela 13 - Avaliação da associação entre os fatores de interesse e dor neuropática considerando-se os participantes com dor crônica - conclui

Característica	Dor neuropática		p
	Sim	Não	
Pressão arterial diastólica			
Média ± desvio-padrão	86,3 ± 7,5	82,2 ± 11,6	0,304***
P ₅₀ (P ₂₅ ; P ₇₅)	85,0 (80,0; 93,8)	80,0 (70,0; 87,5)	

Base de dados: 80 participantes.

Nota: a probabilidade de significância (p) refere-se ao teste exato de Fisher (**) e teste de Mann-Whitney (**).

7 DISCUSSÃO

Os homens representavam 65,5% dos casos de AIDS registrados de 1980 a junho de 2018. Entre 2007 e junho de 2024 foram notificados 541.759 casos de HIV no país, com predominância de 70,7% no sexo masculino. Nota-se uma alteração na razão de sexos ao longo do tempo, que passou da relação de 1,4 caso em homens para cada caso do sexo feminino, em 2007, para 2,7 casos em homens a cada uma em mulher em 2023, refletindo crescimento mais acentuado da epidemia entre homens (Ministério da Saúde, 2024). Entre esses indivíduos, 53,6% eram homens que fazem sexo com outros homens (Albarado, 2024).

Pesquisa nacional realizada em 2016 em 12 capitais brasileiras estimou prevalência de HIV de 18,4% entre homens homo ou bissexuais, destacando crescimento em relação à prevalência de 12,1%, encontrada em estudo semelhante em 2009. De acordo, ainda, com o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS do Ministério da Saúde de 2018, os homens heterossexuais representavam 49% dos casos, os homossexuais 38% e os bissexuais 9,1%. Os homens heterossexuais ficaram subsumidos na categoria de “população geral”, não recebendo destaque em políticas ou ações de prevenção (Knauth, 2020).

Em 2023, 63,2% das infecções ocorreram em pessoas pretas e pardas. A faixa etária com mais casos, 37,1%, é a de 20 a 29 anos de idade (Albarado, 2024).

Na amostra estudada, 71,8% dos participantes eram do sexo masculino, mostrando prevalência semelhante à demonstrada nos dados estatísticos oficiais do Brasil. Quanto à faixa etária, entretanto, apenas 12,0% da amostra apresentavam-se entre 20 e 29 anos de idade, diferentemente das estatísticas nacionais, que evidenciam 31,1% da população com HIV/AIDS estando nessa idade. Quase metade da amostra (44%) tinha 50 anos ou mais, a média de idade foi de 47,1 (+/- 13,1) anos de vida. Uma possível explicação é o longo tempo de acompanhamento de grande parte da amostra estudada. Mais da metade dos participantes (53,6%) tinha mais de 10 anos de acompanhamento e 20,1%, mais de 20 anos de seguimento. Nota-se que, ao diagnóstico, 70,3% tinham idade inferior a 40 anos, sendo 38,7% na faixa etária de 18 a 29 anos, número que se aproxima aos oficiais do país (37,1% das infecções em

2023 englobavam a faixa de 20 a 29 anos de idade). O percentual de participantes autodeclarados pretos ou pardos foi inferior aos dados oficiais do governo (Albarado, 2024) - 47,4% vs 63,2%.

Este estudo não traz especificamente dados sobre orientações sexuais dos participantes, mas, quanto a “provável forma de infecção”, 18,2% declararam-se “ignorados” (10,1% entre as mulheres e 21,3% entre os homens) e 78% por relação sexual. Dos 74,7% de homens que declararam terem se infectado por relação sexual, 1/3 foi relação heterossexual e 2/3 por relação homo/bissexual, mantendo a população de homens que fazem sexo com outros homens ainda com prevalência aumentada, contrariando dados mais recentes que expõem 46,4 a 49% de prevalência entre os homens heterossexuais (Albarado, 2024; Knauth, 2020).

Na era da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a mortalidade de PVHIV caiu acentuadamente e esses pacientes passaram a ser conduzidos como portadores de doença crônica (Deeks; Lewin; Havlir, 2013; Huan-Jun *et al.*, 2021; Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020; *The Antiretroviral Therapy Cohort*, 2008; Verma; Estanislao; Simpson, 2005), devendo ter o tratamento antirretroviral e sua eficácia monitorados regularmente. O controle e a prevenção de comorbidades assumiram grande importância na atenção a esses pacientes (Suryana; Suharsono; Joenputri, 2020; Wu *et al.*, 2013).

Dos 209 participantes avaliados neste estudo, 80 (38,3%) manifestavam dor crônica, sendo moderada a intensa em 66,2%, em acordo com outros estudos que demonstraram que a maioria dos pacientes com dor apresentam dor moderada a intensa (Parker; Stein; Jelsma, 2014). O local mais comum de dor nesse estudo foi a região lombar, queixa comum a 34% dos participantes com dor crônica, seguido por dorsalgia (16,3%), dor em membros superiores (28,8%), membros inferiores (26,3%), craniofacial (23,8%) e abdominal (13,8%), indo ao encontro de alguns estudos epidemiológicos de dor crônica brasileiros e americanos (Aguiar *et al.*, 2021; Hardt *et al.*, 2008; Vasconcelos; Araújo, 2018). Pesquisas em pacientes com PVHIV encontraram a seguinte ordem de dores mais prevalentes: cabeça, membros inferiores, coluna e abdominal (Del Borgo, 2001; Miaskowski *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2009).

Estudos brasileiros encontraram prevalência de 36 a 40% de cefaleia entre as amostras de pacientes com dor estudadas na população geral. Um deles referiu prevalência de 26,7% considerando cabeça, face e boca (Aguiar *et al.*, 2021). No presente estudo foram consideradas apenas as cefaleias crônicas (≥ 15 dias de dor de cabeça por mês), desconsiderando cefaleias recorrentes menos frequentes. Dos 16 casos de dores craniofaciais, 15 eram dores de cabeça de diferentes origens, sendo um caso de cefaleia em salvas crônica, neuralgia occipital, cicatriz dolorosa, cefaleia tensional e migrânea crônicas, etc. Dos quatro casos de dor orofacial, um era de neuralgia pós-herpética e três de disfunção temporomandibular (DTM). Destes três, dois tinham queixa de cefaleia sobreposta.

É difícil, entretanto, comparar a prevalência de dor por segmento, uma vez que não há uniformidade na subdivisão dos segmentos anatômicos ou outras formas de classificar considerando, por exemplo, o mecanismo: dor musculoesquelética, neuropática. A Sociedade Americana de Dor desenvolveu uma taxonomia própria (ACTION) que categoriza da seguinte forma: dor musculoesquelética generalizada, dor musculoesquelética localizada, lombalgia/dor na coluna, dor neuropática e dor de cabeça (Santiago *et al.*, 2023). Outra possível forma de categorizar os participantes é quanto à classificação fisiopatológica: nociceptiva, neuropática e nociplástica (Aguiar *et al.*, 2021).

Na revisão de Santiago *et al.* (2023) sobre a prevalência de dor crônica no Brasil, os autores encontraram 15% de dor generalizada. Addis, Deberry e Aggarwal (2020), em revisão de dor crônica em PVHIV, registraram que 25 a 90% dos participantes com dor apresentavam mais de uma área corporal com dor, o que eles consideram como dor generalizada. No presente estudo, embora 41 participantes (51,3%) apresentassem mais de um segmento corpóreo com dor, apenas um (1,3%) teve diagnóstico de dor generalizada. Nesse caso, foram consideradas não só múltiplas regiões dolorosas, mas um padrão predominantemente nociplástico.

Além do registro sobre o diagrama da dor feito pelos participantes, componente do IBD, foi-lhe também questionado pelo pesquisador o local da sua dor e registrado em uma ou mais das seguintes possibilidades: generalizada, craniofacial (tendo sido também avaliados separadamente os casos de dor orofacial e de dor de cabeça),

cervical, dorsal, lombar, sacrocóccígea, glútea, ombro, mão, membro superior (quando acometia todo o membro), quadril, joelho, perna, pé, tornozelo, membro inferior, (quando acometia todo o membro), torácica, abdominal, pélvica, genital, anal. Distintamente do diagrama, não foram computados como duas regiões corporais diferentes os casos de dor dos dois lados do abdômen, tórax, dorso e lombar, e sim quando havia acometimento bilateral dos ombros, mãos, todo o membro superior, quadris, joelhos, tornozelo/pés e todo o membro inferior. Assim, 29 participantes dessa amostra apresentavam dor em dois segmentos corpóreos distintos, sendo 17 em membros (ou segmentos destes) bilateralmente, exemplo nos dois ombros, nas duas mãos, nos dois joelhos, etc.

Dos outros 12 participantes com dor em dois segmentos, dois tinham dor em áreas contíguas de apresentação comum, sendo um na região orofacial (DTM) e de cabeça, consideradas aqui como um segmento único (craniofacial), e cervical (dor cervico-craniofacial) e outro nos segmentos dorsal e lombar. Dos dois participantes que queixavam dor em três segmentos distintos, um tinha dor em três segmentos contíguos da coluna, cervical, dorsal e lombar. Quatro participantes manifestavam dor em quatro áreas corpóreas distintas, um em cinco áreas e três em nove áreas. Em todos eles foi possível fazer diagnósticos de doenças múltiplas associadas a predomínio de dor nociceptiva e, em alguns, associação com dor neuropática.

A bilateralidade foi frequente nas dores de membros inferiores (17/32 casos, 53%) e superiores (16/21 casos, 76%). Nessa forma de segmentação das áreas corpóreas, a ordem de prevalência de dor foi: lombar (34%), craniofacial (23,8%) ou 18,8% de dor de cabeça (excluindo-se os casos de dor orofacial), abdominal, gonalgia e ombralgia com 11 casos cada (13,8%). Se se considerar essa forma, mas tendo a coluna como um segmento único, têm-se: coluna (60%), dor de cabeça (18,8%), abdominal, ombralgia e gonalgia empatados (13,8%).

Todos os sete participantes com cervicálgia queixavam dor em outros segmentos, sendo um com queixa associada à dor craniofacial e seis em outros segmentos da coluna. Sobreposição de dor nos diferentes segmentos da coluna foi achado comum. Dos 48 casos de dor na coluna (28 - lombar; 13 - dorsal; sete - cervical), se se considerar dor de coluna sem fragmentar em segmentos (ou seja, eliminando-se

sobreposição de participantes com queixa em mais de um segmento), encontrou-se queixa de dor na coluna em 38 participantes.

Santiago *et al.* (2023), em revisão sistemática e metanálise, selecionaram 15 estudos sobre prevalência e fatores associados à dor crônica no Brasil, publicados entre 2005 e 2020. Os artigos eram heterogêneos quanto aos métodos e grupos estudados. Os dados foram coletados nas diferentes regiões do Brasil e de forma diversa em cada estudo: entrevistas domiciliares, telefônicas, por celular e em centro de saúde. A faixa etária média variou de 37,6 a 75,6 anos. A prevalência de dor crônica variou de 23,02 a 42,33%, com prevalência média global de 35,7% (95% IC 30,42 a 41,17). A prevalência ajustada para idosos foi de 47,32%.

Diversas condições são associadas à dor crônica: genética, atividade de trabalho intensa ou pesada, abuso de álcool (associação bidirecional), tabagismo, obesidade, nutrição de má qualidade, sedentarismo, exposição à violência, ausência de suporte familiar ou social, falta de resiliência, transtornos do humor, desordens mentais, autopercepção negativa de saúde e, sobretudo, sexo feminino, idoso, nível baixo de educação (Maleki *et al.*, 2020; Mills; Nicolson; Smith, 2019; Santiago *et al.*, 2023; *Smokefreevet*, 2025; Vieira *et al.*, 2012).

As mulheres são mais suscetíveis a condições relacionadas à dor crônica em relação aos homens, têm menor limiar de dor, apresentam mais impacto funcional e escores de dor mais altos (Gendered Pain, 2024; Mills; Nicolson; Smith, 2019) e são mais suscetíveis a desenvolver estratégias de enfrentamento mal adaptativas (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Migrânea, dor musculoesquelética, disfunção temporomandibular, artrite reumatoide, osteoartrite, fibromialgia, síndrome do intestino irritável e dor neuropática são condições dolorosas frequentes e mais prevalente nas mulheres, além de outras específicas da mulher, como endometriose e vulvodinia. Além disso, têm suas queixas de dor menos legitimada pelos profissionais de saúde em virtude de normas culturais e vieses de gênero, tendo suas dores frequentemente atribuídas a “flutuações hormonais” e fatores psicológicos (Gendered Pain, 2024). A diferença de prevalência de dor crônica entre sexos é, pois, uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais (estrógenos) (Vieira *et al.*, 2012), menor tônus parassimpático basal (Arslan; Çevik,

2022) e questões sociais. A dor crônica acomete aproximadamente 50% mais mulheres que homens (Vieira *et al.*, 2012). A maioria dos estudos com PVHIV também reportam maior prevalência de dor nas mulheres (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Prego-Domínguez *et al.* (2020), em revisão sistemática e metanálise, avaliaram 45 estudos sobre dor crônica relacionado a estado socioeconômico e seus subgrupos: índice combinado de estado socioeconômico, nível educacional, estado ocupacional e renda. Demonstraram risco de dor crônica para pessoas de baixo e médio estado socioeconômico moderadamente aumentado em relação a pacientes de estado socioeconômico mais alto (Prego-Domínguez *et al.*, 2020). Nesse grupo, além de a dor ser mais prevalente, tende a ser mais intensa e mais incapacitante (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Em PVHIV, dois estudos também obtiveram maior prevalência de dor em pessoas com baixo nível educacional (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Pessoas autodeclarados de cor preta têm dor crônica mais prevalente e mais impactante em relação aos brancos. Entretanto, se se ajustam essas populações em termo de renda e eventos adversos de vida, essa diferença tende a diminuir. A dor crônica é mais prevalente em países em desenvolvimento em relação aos desenvolvidos (Mills; Nicolson; Smith, 2019). A maioria dos estudos com PVHIV também defende maior prevalência de dor em negros (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Desempregados por causa de doenças e incapacidades têm maior risco de dor crônica em relação aos empregados. A falta de autonomia no trabalho, insatisfação e percepção de altos níveis de dificuldade demandadas no emprego são fatores de risco para dor crônica entre os trabalhadores, assim como baixos ganhos salariais e trabalho braçal (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

A idade guarda complexa interação de risco com dor crônica, uma vez que multimorbidade é um fator de risco isolado para dor crônica e mais comum nos idosos (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Mais de 88% dos participantes com dor crônica têm diagnósticos adicionais de outras doenças crônicas, especialmente psiquiátricas e cardiovasculares. Em participantes com outras comorbidades médicas, dor crônica

é um fator de risco independente para todas as causas de mortalidade (Mills; Nicolson; Smith, 2019; Santiago *et al.*, 2023), como mencionado. Traz um pouco da estatística de dor na população geral e isoladamente em idosos com dados brasileiros.

A obesidade também se correlaciona com multimorbidade. É um preditor independente para dor crônica e guarda relação direta com o nível de índice de massa corpórea. A obesidade leva à sobrecarga das articulações que suportam peso e relaciona-se a pouca atividade física e a maus hábitos alimentares. A prevalência de dor crônica em pacientes obesos é em torno de 40% e a dor nesses pacientes tende a ser mais intensa. Essa relação guarda componentes genéticos e ambientais. A magreza (índice de massa corpórea <18,5), especialmente em homens, também é um fator de risco (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

Poucos estudos avaliaram a relação do estado civil com a dor crônica. Em pesquisa brasileira sobre disfunção temporomandibular (DTM) esse grupo de pessoas teve acometimento cinco vezes maior de DTM em relação aos solteiros, viúvos e divorciados (Maracci *et al.*, 2022). Diferença estatisticamente significativa em desfavor dos casados também foi encontrada em pesquisa americana que avaliou dor crônica em pessoas com mais de 50 anos de idade (Choi; Wagner, 2024).

Investigação com pacientes com artrite reumatoide distribuiu os casados conforme o ajustamento do casal em dois grupos: angustiados e não angustiados (*distressed* e *nondistressed*), utilizando a *Locke-Wallace Marital Adjustment Scale*, e os comparou com um terceiro grupo de pessoas não casadas. As não casadas declararam mais dor afetiva ($p=0,009$) e mais disfunção psicológica ($p=0,02$) em relação ao grupo de casados bem ajustados, mas sem diferença em relação ao grupo de casal mal ajustado. O estudo demonstrou, portanto, não ser isoladamente o estado civil um fator de risco, mas sim relações desajustadas, podendo ser o casamento um fator protetor, condicionando a maior suporte social, se bem ajustado (Reese *et al.*, 2010).

Na presente pesquisa, quanto às características demográficas dos participantes com dor crônica, 45,8% são do sexo feminino, guardando relação de 1,3 mulher para

cada homem, taxa de 30% maior, ficando aquém da diferença demonstrada na literatura, em torno de 50% (Vieira *et al.*, 2012) e sem significância estatística.

No grupo de participantes na faixa etária de 70 anos ou mais, n=7, 71,4% tinham dor crônica, significando prevalência aumentada de dor em idosos dessa faixa etária. Entretanto, no grupo etário de 60 a 69 anos, n=29, apenas 27,6% dos participantes tiveram diagnóstico de dor crônica, não tendo, portanto, diferenças estatisticamente significantes quanto à idade. Não houve diferença também quanto ao índice de massa corpórea comparando-se o grupo de participantes com e sem dor crônica, embora no pequeno grupo de seis participantes abaixo do peso, quatro (66,7%) reclamavam dor.

O nível de escolaridade não guardou relação com a prevalência de dor crônica. Já na renda familiar nota-se diferença com 25 a 28% de prevalência de dor crônica no grupo com renda familiar maior ou igual a quatro salários mínimos mensais, em torno de 45% nos grupos de um, dois e três salários mínimos e 60% em participantes sem renda, diferença esta, entretanto, sem significância estatística.

Não houve também diferença estatisticamente significativa quanto ao estado matrimonial, assim como raça. A prevalência de dor crônica foi menor entre os participantes com ocupação geradora de renda em relação aos desempregados e aposentados/pensionistas, mas sem diferença estatística significativa. Não foram estudadas questões como motivo dessas aposentadorias (doença/incapacidade) nem variáveis como satisfação com o trabalho. A dor crônica foi mais prevalente em participantes com comorbidades (43,3 vs 31%), entretanto, sem significância estatística. Também não foram avaliados a prática regular de atividade física e sedentarismo.

Segundo dados do programa *Smokefreevet*, uma vertente do smokefree.org do *National Cancer Institute* (parte do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos) em parceria com o *Veterans Affairs*, pessoas com dor crônica fumam o dobro do que a população geral (*Smokefreevet*, 2025). Muitos assumem o vício como uma estratégia usada para esses participantes enfrentarem a dor (Patterson *et al.*, 2012; *Smokefreevet*, 2025) e esses têm o risco aumentado em

relação aos participantes com dor crônica e que fumam sem esse propósito (Patterson *et al.*, 2012; *Somokefreevet*, 2025). Tabagistas pesados apresentam maior intensidade de dor e número maior de áreas dolorosas em relação aos não fumantes (Mills; Nicolson; Smith, 2019). Além dos diversos malefícios à saúde, fumar pode trazer um alívio da dor temporalmente circunscrito ao ato. A interrupção do tabagismo, por sua vez, se relaciona a melhor controle da dor (Patterson *et al.*, 2012; *Somokefreevet*, 2025); e a ganho funcional em relação à dor (Patterson *et al.*, 2012). Os tabagistas com dor crônica, geralmente, têm mais dificuldade em abandonar o vício (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

A incidência de tabagismo é duas a três vezes maior entre PVHIV em relação à população geral. Essa prática é especialmente mais nociva nessa população, principalmente no tocante a infecções do trato respiratório (bronquite, pneumonia, tuberculose, *pneumocystis*), candidíase oral, redução da efetividade do tratamento, risco de progressão do HIV para AIDS e redução da expectativa de vida (*Somokefreeve*, 2025).

De acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico 2023, o percentual total de fumantes com 18 anos ou mais no Brasil era de 9,3%, sendo 10,2% entre homens e 7,2% entre mulheres (Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2022). Em estudo transversal com 462 indivíduos com HIV/AIDS, realizado entre 2015 e 2017, em Belo Horizonte, em início de TARV, 27,7% eram tabagistas. Na análise multivariada, mais chances de ser fumante se associaram a: ser do sexo feminino (de forma contrária à população geral), ter até nove anos de escolaridade, usar ou já ter usado álcool e drogas ilícitas (maconha, cocaína e *crack*) e apresentar sinais e/ou sintomas de ansiedade ou depressão (*Teixeira et al.*, 2020).

No presente estudo, 26,3% dos participantes eram tabagistas, número semelhante ao encontrado no estudo de Teixeira *et al.* (2020) (27,7%), quase três vezes maior do que na população geral (9,3%) (INCA, 2022). De forma contrária ao esperado, entretanto, houve maior prevalência de tabagismo entre os participantes sem dor crônica, 21 vs 34%.

De forma semelhante ao tabagismo, o alcoolismo parece compartilhar circuitos e mediadores químicos com as vias de condução/processamento do estímulo doloroso. Apesar da meia-vida curta do álcool, alguns participantes o consomem, assim como outras drogas ilícitas, a fim de aliviar suas dores (Mills; Nicolson; Smith, 2019). O desenvolvimento de tolerância e a piora da dor nos períodos de abstinência fazem dessa prática um alto risco para o abuso de álcool (Mills; Nicolson; Smith, 2019).

Segundo o Centro de Informações sobre Saúde do Álcool, cerca de 20-45% dos brasileiros ingerem bebida alcoólica em festas, eventos sociais e até mesmo em casa (Espírito Santo, 2023). Pesquisa no Brasil, em 2023, apurou que 22,1% da população adulta haviam feito consumo abusivo de álcool nos 30 dias anteriores à pesquisa (Umane, 2024). Em torno de 25% dos adultos ingerem bebida alcoólica regularmente, pelo menos em um dia da semana (Espírito Santo, 2023). Segundo dados da literatura, mais de 50% das PVHIVs consomem álcool, muitas como facilitador de enfrentamento da doença e estigma associado (Mesquita *et al.*, 2020). O uso de álcool, assim como de outras substâncias psicoativas por PVHIVs, tem sido associado à prática de sexo desprotegido e à diminuição da adesão ou descontinuidade da TARV. Há ainda o aumento de risco de hepatotoxicidade, especialmente nos coinfectados com HCV ou HBV (Ministério da Saúde, 2018).

No presente estudo foi questionado aos participantes se faziam ou não uso de bebida alcoólica, mas não foram mensuradas nem a quantidade nem a frequência. Para o diagnóstico de alcoolismo usou-se a ferramenta de rastreamento CAGE. Esse instrumento, entretanto, apesar de ter seu uso já consagrado (O'Brien, 2018), está implicado em subdiagnóstico do abuso de álcool (Esphani; Bruera, 2006) especialmente nos estágios iniciais do abuso, dificultando intervenções precoces. Por esse motivo, não é mais indicado pelas forças tarefas dos serviços de prevenção dos Estados Unidos (Florimbio; Generes; Thomas, 2025).

Dos avaliados, 63% fazem uso de bebida alcoólica com frequências e quantidades diversas, dados estes que não foram registrados. A prevalência de dor encontrada no grupo que não faz uso de álcool, entretanto, foi maior do que a dos usuários (34,4 vs 44,9%), diferença sem significância estatística. Mesmo entre os sete participantes

classificados como alcoólatras identificados pelo questionário CAGE, três (43%) tinham dor crônica, prevalência semelhante à encontrada na amostra total de participantes estudados (38,3%). Não foi avaliado o uso de drogas ilícitas que guardam, por motivos semelhantes aos do álcool, também importância nas PVHIVs e nos pacientes com dor crônica (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Na revisão sistemática conduzida por Parker, Stein e Jelsma (2014), seis artigos estudaram a relação dos níveis de CD4 e dor. Dois demonstraram relação de baixos níveis de CD4 e dor e um, baixos níveis de CD4 e maior número de áreas dolorosas. Outros três trabalhos, entretanto, não demonstraram correlação CD4/dor. Da mesma forma, três pesquisas acusaram relação com doença mais avançada (estágios 3 e 4, CDC) e outros três não encontraram essa relação (Parker; Stein; Jelsma, 2014). De toda forma, como exposto, a infecção pelo HIV pode levar à dor crônica, independentemente da carga viral e da contagem de CD4 (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020). No presente estudo, foi demonstrado diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes com $NADIR \leq 200$ comparado com os pacientes com $NADIR > 200$ tanto para dor crônica em geral quanto, especificamente, para dor neuropática. No grupo de pacientes com dor neuropática, houve diferença também em relação ao CD4 atual, usando o mesmo corte de 200.

Segundo dados do Ministério da Saúde, a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%. E, segundo a OMS, a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é de 10,4% (Brasil, 2025). Neste estudo a taxa de depressão encontrada foi de 27%, ficando aquém dos 36% encontrados no estudo HCSUS (Dobalian; Tsao; Duncan, 2004), mas superior às taxas de depressão da população geral brasileira.

A dor crônica é uma comorbidade comum que afeta negativamente a qualidade de vida de PVHIVs (Merlin *et al.*, 2021).

No presente estudo, 41,3% dos 80 participantes com dor crônica tiveram diagnóstico de depressão pela avaliação com o questionário de Goldberg contra 17,8% das PVHIVs sem dor crônica, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Diferenças também significativas foram encontradas nos cinco quesitos avaliados

pelo instrumento de avaliação de qualidade de vida, EuroQol-5D-3L: mobilidade ($<0,001$); cuidados pessoais (0,008); atividades habituais ($<0,001$); dor/mal-estar ($<0,001$) e ansiedade/depressão ($p<0,001$). Fazendo-se os ajustes pela preferência dos brasileiros, peso dado aos quesitos, obteve-se índice médio (0 = morte, 1 = saúde perfeita) de 0,771 em participantes com dor e 0,929 em participantes sem dor ($p<0,001$). A escala visual analógica que mede a autopercepção de saúde do paciente, sendo 0= pior saúde e 100=a melhor saúde, também apresentou diferença significativa em desfavor ao grupo com dor 70 vs 85 ($p<0,001$).

Analisando os resultados do IBD, o impacto global da dor (zero, nenhum impacto, a 10, o mais impactante possível), a média foi de 4,3, exibindo impacto moderado, semelhante ao encontrado na revisão de Parker, Stein e Jelsma (2014). As subdimensões relacionadas à afetividade foram as menos alteradas: relacionamento com outras pessoas, 3,1 (+/- 3,7), e forma de apreciar a vida, 3,7 (+/- 4,1). O impacto sobre o humor, entretanto, teve média de 4,5. Nenhum dos outros itens (habilidade de caminhar, trabalho e sono) teve altas pontuações, indicando não haver forte impacto, a despeito da maioria dos participantes (56,2%) relatar dor moderada a forte.

Historicamente considerada comum e subdiagnosticada, a prevalência de dor neuropática relacionada ao HIV/TARV é variável na literatura. O número de participantes arrolados e os critérios diagnósticos de NP são também variáveis, usando-se, por exemplo, em alguns estudos, avaliação complementar diagnóstica com eletroneuromiografia (So *et al.*, 1988). O protocolo clínico de manejo da dor da IDSA de 2017, baseado em dois estudos, um de 2010 e outro de 2012, faz a seguinte consideração: quase metade dos participantes com dor apresenta características neuropáticas por sua origem no sistema nervoso central ou periférico devido a lesão pelo vírus, infecções secundárias e efeitos adversos a medicações (especialmente, à ARV) (Bruce *et al.*, 2017).

Schifitto *et al.* (2002) consideraram, para o diagnóstico de PNSD, a redução ou ausência do reflexo tendíneo Aquileo, redução ou ausência de sensibilidade vibratória nos dedos ou à picada ou à temperatura no membro inferior em uma área

correspondente à meia. Os pacientes eram considerados sintomáticos se além desses achados neurológicos apresentassem também dor ou parestesia.

Outro fator que varia também entre os autores são os fatores de inclusão e exclusão. Na coorte de Schifitto *et al.* (2002) com 272 pacientes, os critérios de inclusão foram: PVHIV com relato de problemas de memória ou de concentração e contagem de linfócitos CD4 $<200/\text{mm}^3$ com ou sem dano cognitivo ou $<300/\text{mm}^3$ com evidência de dano cognitivo em teste neuropsicológico. Na época, não se media rotineiramente a carga viral. No início do seguimento, 45% dos pacientes não tinham critério para PNSD, 20% foram diagnosticados com PNSD sem dor ou parestesia e 35% com PNSD dolorosa.

Desde a introdução da HAART, a incidência de NP relacionada ao HIV vem diminuindo. O atraso no início da TARV deixa os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento de PNSD, mesmo com drogas com melhor perfil de segurança quanto à neurotoxicidade surgidas no início dos anos 2000 (Lichtenstein *et al.*, 2005). Atualmente, o Brasil possui uma das maiores coberturas de TARV no mundo, com 81% das pessoas diagnosticadas recebendo tratamento gratuito pelo Sistema Único de Saúde, independentemente de seu estado imunológico (Agência Brasil, 2023; Nogueira *et al.*, 2019).

No presente estudo foi feita triagem para dor crônica em participantes aleatoriamente atendidos pelo pesquisador. Naqueles com queixa de dor por tempo superior ou igual a três meses foi aplicado o questionário de triagem para dor neuropática (DN4). Além do questionário, seguiu-se o sistema de escalonamento suspeição diagnóstica de dor neuropática (FIG. 8). Complementado por história clínica (queixas compatíveis com neuropatia sensitiva, motora e/ou autonômica) e exame neurológico padrão para avaliação de neuropatias periféricas (teste de força, sensibilidade tátil, térmica, à dor e vibratória), procurou-se fazer diagnósticos etiológicos da dor neuropática; relacionada ao HIV ou por outras causas.

Na população geral brasileira a prevalência de dor neuropática variou de 10 a 14,5% segundo as revisões de Aguiar *et al.* (2021) e de Santiago *et al.* (2023). No presente estudo, 11 dos 80 pacientes com dor apresentavam um componente de dor

neuropática, correspondendo à prevalência de 5,3% da amostra dos 209 participantes, número inferior aos 7 a 15% reportados na população geral (Aguiar *et al.*, 2021; Balanaser *et al.*, 2022; Gierthmühlen; Baron, 2016; Santiago *et al.*, 2023) e bem inferior aos números (variáveis) de prevalência de dor neuropática na população estudada (PVHIV), em torno de 35% (Martins; Marson, 2024). Os casos encontrados foram diversos, incluindo neuralgia do occipital, síndrome do túnel do carpo, dor persistente pós-operatória e neuralgia pós-herpética.

Apenas um participante queixou-se de parestesia em luvas e botas, sem mencionar de dor. Trata-se de indivíduo do sexo masculino, 57 anos, com diagnóstico de depressão, sem outras comorbidades e sem outros fatores de risco para dor neuropática (DM, hipovitaminoses, alcoolismo, câncer), além da infecção pelo HIV há 12 anos e do uso prévio de antirretroviral com maior perfil de neurotoxicidade, niverapina. O NADIR era 20 e, atualmente, apresenta bom controle da infecção, mantendo CV indetectável.

A PNSD-HIV é associada a índices mais baixos de qualidade de vida e mais dependência para as tarefas de vida diária, além de aumentado risco para depressão (Martins; Marson, 2024). Apesar de ter sido encontrado um único paciente, no presente estudo, que contemplasse o diagnóstico de PNSD-HIV, mesmo considerando os 11 com dor neuropática por causas diversas, não houve diferença estatisticamente significativa, embora tenha havido algumas diferenças aparentemente em desfavor dos pacientes com dor neuropática: 54% dos pacientes eram deprimidos, enquanto no grupo de dor não neuropática esse diagnóstico estava presente em 39,1% ($p=0,347$). No índice de qualidade de vida EQ-5D-3L (0=morte e 1=saúde perfeita), pacientes com dor neuropática tiveram média de 0,372, enquanto aqueles com dor crônica não neuropática pontuaram média de 0,806 ($p = 0,111$).

A dor sempre foi uma experiência frequente no paciente infectado pelo HIV (Bruce *et al.*, 2017). Embora, mais recentemente, venha recebendo mais aceitação como importante comorbidade por reconhecidas sociedades internacionais, como a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *HIV Medical Association* e *British HIV Association*, que recomendam triagem universal para dor crônica nesses pacientes,

entre outras medidas (Merlin et al., 2021), infelizmente, assim como ocorre em outras condições, como no câncer, diabetes, hanseníase e anemia falciforme, a dor em PVHIV é subdiagnosticada e subtratada. Enquete com pacientes de diversos países europeus, com diferentes síndromes dolorosas crônicas, mostrou que 25% dos pacientes com dor moderada ou forte relataram que seus médicos nunca fizeram perguntas sobre dor, não achavam que o paciente tinha dor ou se a dor era discutida, gastavam pouco tempo com isso e não sabiam como tratar (IASP & EFIC, 2016).

Na presente pesquisa, dos 80 pacientes com dor crônica, dois não souberam responder se já haviam falado sobre a sua dor com o infectologista e não havia registro no prontuário sobre relato de dor. Dos 78 participantes que responderam e/ou tinham registros no prontuário, 47 (60%) não haviam relatado a dor ao infectologista. Esse dado é interessante, porque vai contra a (falsa) percepção de que a dor é uma queixa que será trazida espontaneamente pelo paciente, não necessitando de avaliação ativa.

O subtratamento da dor em PVHIV é ainda mais grave entre as mulheres, pessoas de piores condições socioeconômicas e usuário de drogas injetáveis (Bruce *et al.*, 2017). Neste estudo não foi investigado se havia alguma subpopulação mais vulnerável ao subtratamento da dor.

Em Oncologia, é descrito como uma das barreiras para o tratamento da dor o fato de o paciente não se queixar com o oncologista, o que se atribui ao receio de retirar o foco do médico do tratamento da doença para um problema “secundário” (Anderson *et al.*, 2002; Mendoza *et al.*, 2002).

A primeira dúvida na atenção às PVHIVs é se há a consciência, entre os clínicos que cuidam diretamente deles, dos dados alarmantes de dor nesses pacientes. Outros pontos seriam desconhecimento sobre o manejo da dor, medo de adição, falta de tempo nas consultas e falta de acesso a alguns recursos. São também possíveis barreiras por parte dos pacientes: assim como na dor oncológica e outras, o não reconhecimento da relação da dor com a “doença” (HIV-AIDS), levando-os a crer não ser a dor um problema a ser discutido com o infectologista; assim como em

Oncologia, medo de desviar a atenção do médico do tratamento principal (HIV) para outros “secundários”, como a dor; medo do que a dor pode significar e preferem não discutir a respeito; medo de serem taxados de poliqueixosos, difíceis; e a crença de não haver o que ser feito (Parker, Stein; Jelsma, 2014).

Neste estudo não foi pesquisado sobre os motivos para a não discussão sobre dor com os seus infectologistas. Um paciente justificou espontaneamente não o ter feito por já estar em tratamento para dor. De toda forma, se não relatam sua dor, também não estão sendo questionados rotineiramente sobre o assunto.

Em revisão sistemática de estudos de dor em PVHIV, seis pesquisas abordaram a adequação do tratamento dos pacientes com dor. Três utilizaram o *Pain Management Index*, que pontua de -3 a +3, com pontuação ≥ 0 indicando adequado tratamento farmacológico. Todos eles demonstraram a inadequação do tratamento para a dor, variando de 100% em pacientes das zonas rural e urbana da África do Sul com dor de forte intensidade e *Pain Management Index* < 0 a 66% em pacientes internados na África do Sul. Outros três estudos mediram o percentual de pacientes que estavam sem receber qualquer medicação para dor. Em um estudo canadense, 40% não recebiam qualquer analgésico; em estudo nigeriano, 60% dos pacientes se encontravam sem tratamento medicamentoso e 73% dos participantes em um estudo indiano se encontravam não medicados para dor (Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Na nossa investigação, 35 (45%) dos 80 pacientes com dor não estavam sendo medicados. Desses 35, a maioria - 20 (57,1%) – descrevia dor moderada a forte. Entre os que faziam uso de medicação para dor, as drogas utilizadas eram medicações indicadas para o tratamento da dor leve a moderada, constituindo-se, na sua maioria, de dipirona, paracetamol, AINEs e relaxantes musculares. Não se pode considerar, entretanto, que os 45 (55%) pacientes com dor crônica que estavam em uso de medicação tenham sido avaliados e recebido prescrição médica, uma vez que o consumo das drogas usadas por esses pacientes não precisa de receita e a maioria da população brasileira utiliza medicamentos sem prescrição médica (Sergipe, 2017).

Dos 45 pacientes medicados, 26 (57,8) mencionavam dor forte, estando subtratados, segundo a escada analgésica da OMS, a despeito das suas limitações como guia para o tratamento da dor crônica não oncológica. Não há registro do nível de alívio da dor pelo IBD de nove pacientes entre os medicados. Dos 36 pacientes registrados, 21 (58%) relataram melhora de 50 a 100% com medicações simples. A questão abordada no IBD tem a limitação de uma avaliação mais curta, últimas 24 horas. De toda forma, chama a atenção como intervenções simples (analgésicos comuns) podem ser úteis. Dos 11 participantes com dor neuropática, cinco não estavam recebendo analgésicos, três usavam analgésicos simples e apenas dois estavam sendo tratados com adjuvantes. Um com AMT, droga de primeira linha, e outro, com PNSD-HIV, automedicado com oxcarbazepina (quarta linha). Esses dados que falam a favor do subtratamento da dor neuropática.

A quantificação dos resultados das intervenções em indivíduos com dor crônica requer usualmente uma diversidade de instrumentos capazes de avaliar as diferentes dimensões envolvidas na sua condição. O *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* recomenda seis áreas-chave a considerar na avaliação dessas pessoas, quer seja em nível clínico ou de pesquisa. Essas áreas-chave são: a) dor; b) função física; c) função emocional; d) avaliação dos indivíduos acerca da sua melhoria e satisfação com o tratamento; e) sintomas e efeitos adversos; f) características individuais.

A avaliação global da percepção do paciente sobre a sua melhoria e satisfação com o tratamento possibilita que ele expresse de forma agregada a sua percepção sobre os componentes da sua experiência acerca da dor, função física e emocional, efeitos adversos e conveniência dos cuidados. A medição da avaliação global dos benefícios do tratamento, feita pelos próprios indivíduos, reflete, assim, não apenas a magnitude das mudanças nesses resultados, mas também a importância pessoal que estas têm para eles. Dessa forma, fornece informação única a respeito dos efeitos do tratamento, uma vez que permite a integração dos benefícios, dos efeitos adversos e de outros custos associados ao tratamento.

O *Patient Global Impression of Change Scale* (2025) é um instrumento validado em português (DOMINGUES, L.; CRUZ, E, 2011). Sua utilização ou do *Pain*

Management Index neste estudo teria, provavelmente, contribuído na avaliação da adequação do tratamento naqueles pacientes que estavam sendo medicados de forma mais fidedigna.

Como causa da não prática sistemática de triagem para dor crônica pelos infectologistas, enfatiza-se que, além da expectativa da queixa espontânea da dor pelo paciente, muitos ainda a consideram uma questão de menor prioridade e deixam para ser abordada pela atenção básica ou mesmo temem abordá-la e não saber conduzir (Merlin *et al.*, 2021). De fato, frente a um diagnóstico de dor crônica, não há muitas possibilidades específicas de tratamento, com poucas opções de alto impacto, baseada em evidências, amplamente disponíveis. De toda forma, o diagnóstico e educação em dor de forma empática já são, por si sós, terapêuticos (Oldenmenger *et al.*, 2018). Além do mais, na prática clínica, muitas vezes se depara com pacientes com dores de mais simples resolução.

Dos 80 pacientes com dor crônica, 21 foram encaminhados e seguiram acompanhamento na clínica da dor do mesmo hospital com os seguintes diagnósticos, terapêuticas e resultados:

- a) Paciente do sexo masculino com síndrome do túnel do carpo. Iniciada amitriptilina e realizados bloqueios seriados do nervo mediano em nível do punho com boa resposta.
- b) Paciente do sexo masculino com coccigodínea com irradiação para região lombar há 15 anos, desde que apresentou queda em piscina sobre o cóccix. Infiltrado com anestésico local pontos de gatilho (PGs) de músculo quadrado lombar e pontos dolorosos do cóccix e realizada peridural sacral com corticoide com boa resposta.
- c) Paciente do sexo feminino. Múltiplas queixas álgicas e importante limitação funcional. Histórico de agressões em casa pelo ex-marido. Cefaleia frontal esquerda relacionada à cicatriz cirúrgica de trauma contra objeto fixo durante episódio de agressão. Infiltrada cicatriz cirúrgica com resposta completa, porém fugaz. Realizados bloqueios seriados. Dor no ombro esquerdo com perda importante da amplitude de movimento e funcional, forte, aos mínimos movimentos, relacionada à ruptura transfixante de tendão supraespinhal com retração de 1,4 cm. Associava outros processos degenerativos do ombro,

lesões tendíneas, labral e de bursas e derrames articulares. Realizado bloqueio de plexo braquial E, infiltração da articulação acromioclavicular e da bursa subacromial. Encaminhada para ortopedia. Dor em choque em cicatriz de exérese de cisto em perna esquerda ao caminhar, limitando a locomoção. Infiltrada cicatriz com muito boa resposta. Apresentava ainda cervicalgia e lombalgia de forte intensidade. Seguiu acompanhamento multidisciplinar na clínica da dor com médico, fisioterapeuta e psicólogo com razoável controle da dor.

- d) Paciente do sexo feminino com insuficiência renal crônica, queixando “dor nos rins” com boa resposta à dipirona. Identificados pontos de gatilho em musculatura paravertebral lombar, em nível de L2 e L3, bilateral. Boa resposta. Retornou às atividades de Pilates e caminhada.
- e) Paciente do sexo masculino com carcinoma basocelular em perna direita, aguardando, no auge da pandemia, cirurgia. Controlada a dor com fármacos.
- f) Paciente do sexo masculino com osteoartrite de joelhos. Realizada infiltração intra-articular com corticoide com boa resposta e orientados exercícios físicos.
- g) Paciente do sexo masculino com lombalgia de característica mecânica e dor em região interescapular D. Infiltrados pontos de gatilho com boa resposta.
- h) Paciente do sexo masculino com queixa de lombalgia com características discogênicas. Realizada peridural com corticoide com boa resposta.
- i) Paciente com queixa de dor no ombro, insônia e humor embotado. Realizada infiltração de ponto de gatilho em músculo trapézio superior direito, amitriptilina à noite e seguimento com a psicóloga da equipe com boa resposta.
- j) Paciente do sexo masculino, deprimido, com história de tentativa de autoextermínio e dor no tronco, posterior e anterior, com características somatoforme. Iniciados sertralina e acompanhamento conjunto com a psicóloga da equipe. Apresentou boa evolução.
- k) Paciente do sexo masculino com dor na face anteromedial do joelho direito, osteomielite crônica em tornozelo esquerdo, radiculopatia compressiva C5-C6 à esquerda (dor, perda de força com atrofia muscular), com prejuízo no trabalho. Encaminhado para cirurgia de coluna. Realizada peridural cervical com corticoide e otimizada medicação para dor. Seguimento em conjunto com a terapeuta ocupacional da clínica.

- l) Paciente do sexo masculino com lombalgia há quatro anos. Melhora com infiltração de pontos de gatilho na região lombar e antidepressivo.
- m) Paciente do sexo feminino com quadro de eritema nodoso em investigação. Queixa de dor em região occipital com intensidade moderada a intensa. Realizado diagnóstico de neuralgia occipital com melhora completa com bloqueios dos nervos occipitais.
- n) Paciente do sexo feminino com cervicobraquialgia bilateral. Iniciada propedêutica com exames de imagem e otimizados analgésicos e adjuvantes (amitriptilina). Seguimento em conjunto com fisioterapeuta da clínica. Evoluiu com melhor controle da dor.
- o) Paciente do sexo masculino com dor torácica esquerda e glútea direita em propedêutica cardíaca. Ao exame, evidenciado ponto de gatilho em músculo peitoral maior esquerdo e glúteo máximo direito. Boa resposta à infiltração dos PGs.
- p) Paciente do sexo masculino com cisto em tendão do flexor curto do polegar com dor e tensão em músculos tênares. Infiltrados músculos tênares com anestésico local e encaminhado para cirurgia de mão.
- q) Paciente do sexo masculino com neuralgia occipital com boa resposta a bloqueios.
- r) Paciente do sexo masculino com dor e sinais de denervação de membro superior direito. Iniciada propedêutica com exames de imagem para mais esclarecimento diagnóstico, infiltrados PGs na região com boa resposta, otimizados analgésicos e seguido em conjunto com terapeuta ocupacional da equipe. Apresentou boa evolução.
- s) Paciente do sexo masculino com queixa de dor abdominal crônica. Identificado ponto de gatilho da dor em cicatriz de furúnculo. Infiltrado cicatriz com melhora completa da dor.
- t) Paciente do sexo masculino com cefaleia em salvas crônica altamente incapacitante com tentativas prévias de autoextermínio. Iniciado seguimento junto com a Psiquiatria.
- u) Paciente com dor abdominal crônica. Identificados PGs em músculo oblíquo externo com boa resposta à infiltração com anestésico local.

Comum a todos esses atendimentos, houve escuta atenta, atendimento empático com a percepção de satisfação do acolhimento por todos os pacientes.

A campanha da UNAIDS 90-90-90 tem como meta 90% de diagnóstico de HIV, 90% dos pacientes em tratamento e 90% de supressão virológica tendo sido, mais (apud Merlin, 2021) propuseram um “quarto 90” para atenção a fatores que impactam fortemente a qualidade de vida, como saúde mental e dor Merlin *et al.*, 2021.

O tratamento da neuropatia dolorosa relacionada ao HIV é, sobretudo, de estrapolação do tratamento de outras síndromes de dor neuropática, principalmente diabética e pós-herpética (Phillips *et al.*, 2010). O tratamento da infecção não é suficiente para o controle da dor (Addis; Deberry; Aggarwal, 2020; Parker; Stein; Jelsma, 2014).

Os desafios são muitos. Alguns médicos precisam aprender a tratar a dor, enquanto outros podem precisar de motivação e encorajamento para encarar o desafio que acompanha a difícil tarefa de gerir a dor crônica (Merlin *et al.*, 2021).

8 CONCLUSÃO

Dos 209 pacientes avaliados, 150 (71,8%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 47,1 anos (20 a 86 anos). Um quinto dos pacientes (20,1%) tinham mais de 20 anos de diagnóstico de infecção pelo HIV. As afecções definidoras de AIDS foram encontradas em 84 pacientes (43,9%). A maioria dos pacientes apresentava carga viral indetectável, 176 (84,2%). Sete pacientes tinham histórico de uso de antirretroviral de maior potencial neurotóxico, quatro de estavudina e três de didanosina. Níveis baixos de LTCD4+ (< 200), NADIR, teve correlação com dor crônica, incluindo dor neuropática e baixo LTCD4+ atual e, histórico de afecções definidoras de AIDS se correlacionaram com dor neuropática.

Embora, com maior cobertura de tratamento de PVHIVs e uso de antirretrovirais mais seguros e menos neurotóxicos, a consequente prevalência de dor neuropática relacionada ao HIV tenha reduzido, a prevalência de dor crônica em geral em PVHIV continua alta, subdiagnosticada e subtratada, como bem demonstrado neste estudo. Oitenta pacientes (40,2%) tiveram diagnóstico de dor crônica. Apenas 11, tiveram diagnóstico de dor neuropática, sendo somente um deles compatível com polineuropatia sensitiva dolorosa relacionada ao HIV. Depressão foi mais frequente no grupo de pacientes com dor crônica ($p < 0,01$), assim como menores índices de qualidade de vida (EuroQol 5d).

Com o importante ganho de sobrevida com a TARV, a infecção pelo HIV passa a se comportar como uma doença crônica e o controle de comorbidades impactantes na qualidade de vida do paciente se faz fundamental. Esta pesquisa apurou, ainda, o maior risco de depressão e piora de qualidade de vida das PVHIVs que apresentam dor crônica como comorbidade. A avaliação sistemática de dor e depressão, seus reconhecimentos e adequado manejo se mostram fundamentais na atenção global às pessoas vivendo com HIV.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, C.G. *et al.* Ketamine's mechanism of action: a path to rapid-acting antidepressants. **Depression and Anxiety**, v. 33, p. 689–697, ago. 2016. DOI 10.1002/da.22501. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062302/>. Acesso em 06 abr. 2019.

ABRAMS, D.I. *et al.* Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. **Neurology**, n. 68, v. 7, p. 515-21, fev. 2007. Doi 10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296917/>. Acesso em: maio 2024.

ADDIS, D.R.; DEBERRY, J.J.; AGGARWAL, S. Chronic pain in HIV. **Molecular Pain**, v. 16, p. 1-11, maio 2020. Doi 10.1177/1744806920927276. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7252379/>. Acesso em: 25 abr. 2025.

AGÊNCIA BRASIL. **HIV: Brasil cumpre meta de pessoas em tratamento antirretroviral.** EBC, Brasília, nov. 2023. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2023-11/hiv-brasil-cumpre-meta-de-pessoas-em-tratamento-antirretroviral>. Acesso em: 22 abr. 2025.

AGUIAR, D.P. *et al.* Prevalência de dor crônica no Brasil: revisão sistemática. **Brasilian Journal of Pain**, v. 4, n. 3, p. 257-67, jul-set. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Ycrw5pYxPJnwzmkKyBvjzDC/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 22 mar. 2023.

AHMAD, A. *et al.* A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.3, n. 5, p. 337-352, mai. 2021. DOI 10.1016/S2221-1691(13)60075-1. Disponível em: https://pmc-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/articles/PMC3642442/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=rq. Acesso em 20 jul. 2025.

AL-CHAER, E.D.; TRAUB, R.J. Biological basis of visceral pain: recent developments. **Pain**, v. 96, n. 3, p. 221-225, abr. 2002. Doi 10.1016/S0304-3959(02)00046-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972993/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

ALBARADO, A. **Saúde divulga dados epidemiológicos sobre HIV e AIDS no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde. Departamento de HIV, AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/noticias/2024/dezembro/saude-divulga-dados-epidemiologicos-sobre-hiv-e-aids-no-brasil>. Acesso em: 17 fev. 2025.

ALVES, M.R.; ABDALA, Y.S.; DOS SANTOS, J.M. A Imagética Motora Graduada como intervenção terapêutica no tratamento da dor crônica: uma revisão de literatura. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de fisioterapia da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/24692>. Acesso em: 28 jul. 2025

ALSHUFT, H.M. *et al.* Cerebral cortical thickness in chronic pain due to knee osteoarthritis: the effect of pain duration and pain sensitization. **PLoS One**, v. 11, n. 9 p. e0161687, 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0161687. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658292/>. Acesso em: 12 mai. 2020.

ALY, E.; MASOCHA, W. Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review. **IBRO Neuroscience Report**, v. 10, p. 109-118, jan. 2020. DOI 10.1016/j.ibneur.2021.01.00. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179865/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

AMA PAIN CARE TASK FORCE. Policy Forum. Addressing obstacles to evidence-informed pain care. **AMA Journal of Ethics**. v. 22, n. 1, p. E709-17, ago. 2020. DOI 10.1001/amajethics.2020.709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880360/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

AMAN, M.M. *et al.* The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. **Journal of Pain Research**, v. 14, p. 2139-2164, jul. 2021. Doi 10.2147/JPR.S315585. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34295184/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. DSM-5[®], 5. ed., Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMORETTI, C.F.M. *et al.* Validação de escalas de sedação em crianças submetidas à ventilação mecânica internadas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 325-330, dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/sVPMTpNXwhrKFkkZrvdFbfn/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

AMR, P.; FRAGOSO, R.M. **Manual de interações medicamentosas no tratamento da dor crônica**. Associação Portuguesa para o Estudo da Dor - APED, 2018. Disponível em: https://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/manual_interacoes_medicamentosas_jan2018.pdf. Acesso em: 20 de novembro de 2022.

AMR, Y.M. Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. **Pain Physician**, v. 13, n. 13, p. 245-249, mai-jun. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20495588/>. Acesso em 04 fev. 2019.

ANDERSON, K.O. *et al.* Cancer pain management among underserved minority outpatients: perceived needs and barriers to optimal control. **Cancer**, v. 94, p. 2295-2304, abr. 2002. DOI 10.1002/cncr.10414. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.10414>. Acesso em: 15 dez. 2019.

ANEKAR, A.; HENDRIX, J.M.; CASCELLA, M. WHO analgesic ladder. **STATPERALS**, abr. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>. Acesso em: mar. 2025.

ANGHELUTA, A-M.; LEE, B.K. Art Therapy for Chronic Pain: Applications and Future Directions. *Canadian Journal of Counselling and Psychotherapy*, v. 45, n. 2, p. 112-131, 2011. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://cjc-rcc.ucalgary.ca/article/download/59289/44713/&ved=2ahUKEwiGv6P8k46PAxVQrJU CHSC8GrsQFnoECBkQAQ&usg=AOvVaw0fBGmCIAHons23NJg_mPDx. Acesso em: 01 ago. 2025.

ANTUNES, F.D. **Triagem de dor neuropática em indivíduos com doença falciforme: aplicação de apenas uma ferramenta é suficiente?** Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Aracajú: Universidade Federal de Sergipe, 2019. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/13064>. Acesso em: 03 mai. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Painel internacional de avaliação da segurança da dipirona**. Brasília, 3 e 4 de julho de 2001. Disponível em: <https://issuu.com/endounictangara/docs/endounictangara.blogspot.com>. Acesso em: 20 abr. 2019.

AOUIZERAT, B.E. *et al.* Risk factors and symptoms associated with pain in HIV-infected adults. **Journal of the Association of Nurses in AIDS Care**, v. 21, n. 2, p. 125-33, jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116299/>. Acesso em: 20 dez. 2019.

ARSLAN, D.; ÇEVİK, I.U. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. **Agri Pain**, v. 34, n. 3, p. 155-165, jul. 2022. Doi: 10.14744/agri.2021.43078. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792695/>. Acesso em: mar. 2025

ASCEF, B.O. *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde dos usuários da atenção primária no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. Supl2:22s, 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2017.v51suppl2/22s/pt>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ASTYRAKAKI, E. PAPAIOANNOU, A.; ASKITOPOULOU, H. References to Anesthesia, pain, and analgesia in the hippocratic collection. **Anesthesia & Analgesia**, v. 110, n. 1, p. 188-94, jan. 2010. DOI 10.1213/ane.0b013e3181b188c2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861359/>. Acesso em: 23 dez. 2019.

AZEVEDO-SANTOS, I.F. *et al.* Validação da versão brasileira da Escala Comportamental de Dor (Behavioral Pain Scale) em adultos sedados e sob ventilação mecânica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 67, n. 3, p. 271-277, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/Wb8z43TK9BchkygPhHTxqYk/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 fev. 2020.

BABALONIS, S.; WALSH, S.L. Warnings unheeded: The risks of co-prescribing opioids and benzodiazepines. **Pain Clinical Updates**, v. 23, n. 6, p. 1-7, nov. 2015.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7747834/>. Acesso em 13 mar. 2025.

BACELLAR, H. *et al.* Temporal trends in the incidence of HIV- 1–related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. **Neurology**, v. 44, n. 10, p. 1892-1900, out. 1994. DOI 10.1212/wnl.44.10.1892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7936243/>. Acesso em: 20 nov. 2019.

BAGATTINI, A.M. **Aplicação do questionário EQ-5D em formato eletrônico: equivalência com a versão em português brasileiro do formato em papel.** Tese (Doutorado em Medicina). Porto Alegre: Faculdade de Medicina; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015. 75 p. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/131212>. Acesso em: 03 mar. 2020.

BAIR, M.J. *et al.* Depression and pain comorbidity: a literature review. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 20, p. 2433–2445, nov. 2003. DOI: 10.1001/archinte.163.20.2433. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609780/>. Acesso em: 20 jan 2021.

BALANASER, M. *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 164, n. 2, p. 230-251, mai. 2022. DOI 10.1097/j.pain.0000000000002688. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588148/>. Acesso em: 12 abr 2024.

BALDINI, A.; von KORFF, M.; LIN, E.H.B. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: A practitioner’s guide. **Primary Care Companion CNS Disorders**, v. 14, n. 3, p. PCC.11m01326, 2012. DOI 10.4088/PCC.11m01326. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23106029/>. Acesso em 14 mai 2020.

BALIKI, M.N.; APKARIAN, A.V. Nociception, pain, negative moods and behavior selection. **Neuron**, v. 87, n. 3, p. 474-491, ago. 2016. Doi 10.1016/j.neuron.2015.06.005. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4529956/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, Elsevier BV, v. 9, n. 8, p.807-19, ago. 2010. DOI 10.1016/S1474-4422(10)70143-5. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(10\)70143-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(10)70143-5/abstract). Acesso em: 13 dez. 2022.

BATES, D. *et al.* A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. **Pain Medicine**, v. 20, Suppl 1, p. S2-S12, jun. 2019. DOI 10.1093/pm/pnz075. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152178/>. Acesso em: 30 jun 2024.

BENZON, H.T. *et al.* Use of corticosteroids for adult chronic pain interventions: sympathetic and peripheral nerve blocks, trigger point injections - guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, the American Society of Interventional Pain Physicians, the International Pain and Spine Intervention Society, and the North American Spine

Society. **Reg Anesth Pain Med**, p. 1-18, mar. 2025. Doi: 10.1136/rapm-2024-105593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39019502/>. Acesso em: abr. 2025.

BERNARD, C.; DABIS, F.; de REKENEIRE, N. Prevalence and factors associated with depression in people living with HIV in sub-Saharan Africa: A systematic review and metaanalysis. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. 1-22, 2017. DOI 10.1371/journal.pone.0181960. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783739/>. Acesso em 15 mar. 2021

BEROUD, F. Thérapies à médiation corporelle et douleur. **Douleurs: Évaluation – Diagnostic – Traitement**, Elsevier Masson France, v. 15, n. 1, p. 33-38, fev. 2014. DOI 10.1016/j.douleur.2012.10.001. Disponível em: <https://www.em-consulte.com/article/869992/therapies-a-mediation-corporelle-et-douleur>. Acesso em 30 jul. 2025.

BHATIA, M.S.; MUNJAL, S. Prevalence of depression in people living with HIV/AIDS undergoing ART and factors associated with it. **Journal of Clinical and Diagnostic Ressearch**, v. 8, n. 10, p. 1–4, out. 2015. DOI 10.7860/JCDR/2014/7725.4927 Disponível em <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4253251/>. Acesso em: 02 mai. 2020.

BIDARI, A. *et al.* Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. **DARU Journal of Pharmaceutic Science**, v. 27, n. 1, p. 149-158, mar. 2019. Doi: 10.1007/s40199-019-00257-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877484/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

BIRKINSHAW, H. *et al.* Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. **Cochrane Library**. St Albans House: Wiley, 2023. Doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com>. Acesso em: 08 abr. 2025. Base de dados.

BONEZZI, C. *et al.* Pharmacological Management of Adults with Chronic Non-Cancer Pain in General Practice. **Pain Therapy**, v. 9, p. S17-S28, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315207/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

BORSSOK, D. Ketamine and chronic pain: Going the distance. Washington, **Pain**, v. 145, n. 3, p. 271-72, jul. 2009. Doi: 10.1016/j.pain.2009.05.021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2875542/>. Acesso em 19 mai. 2020.

BOTAN, A.G. *et al.* Meperidina: opioide não indicado para analgesia. **Revista de Dor**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 67-70, jan./mar. 2015. Doi: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/qXNZsxDxxqTJrzHSWZ6xfBJ/?lang=pt>. Acesso em: 13 abr. 2024.

BOULANGER, A.; DION, D.; PIM, H. **Algorithme de prise en charge de la douleur Neuropathique**. Ministère de la Santé e des Services Sociaux. Québec 2021. Disponível em: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2021/21-947-01W_neuropathie.pdf. Acesso em: 1º/08/2022.

BOURQUIN, V. *et al.* Analgésie et insuffisance rénale. **Revue Médicale Suisse**, v. 4, p. 2218-23, out. 2008. DOI 10.53738/REVMED.2008.4.175.2218. Disponível em: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-175/analgesie-et-insuffisance-renale>. Acesso em: 20 nov 2020.

BREITBART, W. *et al.* The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. **Pain**, v. 65, n. 2-3, p. 243-9, mai./jun. 1996. DOI 10.1016/0304-3959(95)00217-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8826513/>. Acesso em 14 jun 2019.

BREVIK, H. *et al.* Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. **European Journal of Pain**, v. 10, n. 4, p. 287-333, mai. 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16095934/>. Acesso em: 20 jan 2022.

BREW, B.J. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency vírus (HIV) infection. **Muscle Nerve**, v. 28, p. 542-552, 2003.

BRISE, F.; DERRY, S., MOORE, R.A. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, p. CD009485, 2012. Disponível em: https://www.cochrane.org/evidence/CD009485_phenytoin-neuropathic-pain-and-fibromyalgia-adults. Acesso em: 20 jan. 2021.

BROOKS, K.G.; KESSLER, T.L. Treatments for neuropathic pain. **The Pharmaceutical Journal**, dez. 2017. Disponível em: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/treatments-for-neuropathic-pain>. Acesso em 03 jun. 2025.

BRUCE, R.D. *et al.* HIVMA of IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living With HIV. **Clinical Infectious Disease**, Oxford Academic, v. 65, n. 10, p. e1-e37, 2017.

BRUGGINK, L. *et al.* Chronic pain. Overlap and specificity in multimorbidity management. **The Australian Journal of General Practice**, v. 48, n. 10, p. 689-692, out. 2019. DOI 10.31128/AJGP-06-19-4966. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31569314/>. Acesso em: 10 mar. 2023.

BÜHRER, C. *et al.* Paracetamol (Acetaminophen) and the developing brain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 20, out. 2021. Doi: 10.3390/ijms222011156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681816/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

BUPRENORFINA: transdérmico. Farmacêutica responsável Juliana Prado. Andernach: LTS – Lohmann Therapie Systeme A.G. 1 bula de remédio. 21 p. Disponível em: https://br.mundipharma.com/sites/mundi-pharmabrazil/files/products/bula_do%20profissional_Restiva.pdf. Acesso em: 14 set. 2024.

BUSSE, J.W. *et al.* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. **Canadian Medical Association Journal**, v. 189, n. 18, p. E-659-E666, 2017.

CAMPBELL, C.M. *et al.* Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. **Pain**, v, 153, n. 9, p. 1815-23, 2012.

CASALE, R. *et al.* Food for Special Medical Purposes and Nutraceuticals for Pain: A Narrative Review. **Pain Therapy**, v. 10, p. 225-242, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8119521/pdf/40122_2021_Article_239.pdf. Acesso em: 27 jul. 2025.

CASALE, R.; SYMEONIDOU, Z.; BARTOLO, M. Topical treatments for localized neuropathic pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 21, p. 15, 2017.

CFM. **Resolução do CFM 2.324/22**. 2022. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-atualiza-resolucao-sobre-prescricao-do-canabidiol-cbd-como-terapeutica-medica>. Acesso em: 23 de outubro de 2022.

CHANGE PAIN. **Pathophysiology**. Disponível em: <https://www.changepain.com/home-hcp/pain-insights/pain-basics/pathophysiology>. Acesso em: 27 de maio de 2023.

CHAPARRO, L.E. *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Syst Rev**, Issue 7, n. CD08943, 2012. Doi: 10.1002/14651858. CD008943.pub2.

CHEN, C.H. *et al.* Ketamine-snorting associated cystitis. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 110, n. 12, p. 787-91, 2011.

CHEN, L.; MICHALSEN, A. Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. **The British Medical Journal**, 357:j1284, abr. 2017. DOI 10.1136/bmj.j1284. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28438745/>. Acesso em: 01 ago. 2025.

CHERRY, C.L. *et al.* Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. **Neurology**, v. 66, p. 867-73, 2006.

CHIA-SHIANG, L. *et al.* Interventional treatments for postherpetic neuralgia: A systematic review. **Pain Physician**, v. 22, p. 209-28, 2019.

CHIN, K. -Y.; IMA-NIRWANA, S. The Role of Vitamin E in Preventing and Treating Osteoarthritis – A Review of the Current Evidence. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. 946, ago, 2018. DOI 10.3389/fphar.2018.00946. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.00946/full>. Acesso em: 7 ago. 2025.

CHOI, S.E.; WAGNER, B. Love hurts: Marital status and chronic pain. **Innovation in Aging**, Oxford University Press. **Abstract**, v. 8, n. supp 1, p. 890, dez. 2024. Doi: <https://doi.org/10.1093/geroni/igae098.2877>. Disponível em: https://academic.oup.com/innovateage/article/8/Supplement_1/890/7938058. Acesso em: mar. 2025.

CHOINIÈRE, M. *et al.* The Canadian STOP-PAIN project – Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 57, p. 539-48. 2010.

CHOU, R. *et al.* Methadone safety: A clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in Collaboration with the Heart Rhythm Society. **Journal of Pain**, v. 15, n 4, pp 321-337, abr. 2014.

CHOU, R. *et al.* The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 4, p. 276-95, 2015.

CIESLA, J.A.; ROBERTS, J.E. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, p. 725–730, 2001.

CLEELAND, C.S. **The brief pain inventory user guide**, 2009. Disponível em: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf. Acesso em: 15 set. 2024.

CLORIDRATO DE NALBUFINA: **solução injetável**. Farmacêutico responsável José Carlos Módulo. São Paulo: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA. 1 bula de remédio. 9 p. Disponível em: <https://www.cristalia.com.br/produto/140/bula-profissional>. Acesso em: 14 set. 2024.

COHEN, S.P. *et al.* Consensus Guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 43, n. 5, p. 1-26, 2018.

COHEN, S.P. *et al.* Ketamine in pain management. **Advances in Psychosomatic Medicine**, v. 30, p. 139–161, 2011.

COHEN, S.P.; MAO, J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. **British Medical Journal**, v. 348, p. f7656, 2014.

COHEN, S.P.; VASE, L.; HOOTEN, W.M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. **Lancet**, Londres, v. 397, p. 2082–97, 2021. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062143/>. Acesso em: mar. 2022.

COLUZZI, F. *et al.* Orientação para boa prática clínica para opioides no tratamento da dor: os três “Ts” - titulação (teste), ajustes (individualização), transição (redução gradual). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 66, n. 3, p. 310-17, 2016.

CONOVER, W.J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1980, 493 p.

CRABTREE, D.; GANTY, P. Common functional pain syndromes. **BJA Education**, v. 16, n. 10, p. 334-40, 2016.

CRUSH, J. *et al.* Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. **British Journal of Anaesthesia**, v. 2, n. 129p. 137-142, abr. 2022. Doi: 10.1016/j.bja.2022.03.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35397880/>. Acesso em: mar. 2025.

CRUVINEL, W.M. *et al.* Sistema imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434-61, ago. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>. Acesso em: 27 abr. 2025.

CRUZ, M.W. *et al.* **Eletroneuromiografia na abordagem diagnóstica das neuropatias periféricas**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica, Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, jul. 2021. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/eletroneuromiografia-na-abordagem-diagnostica-das-neuropatias-perifericas.pdf. Acesso em: 10 jul 2025.

CUTHBERT, S. Pain physiology and pain pathways. **South African Journal of Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, n. 5 Suppl 1, p. S132-S135, 2023. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.sajaa.co.za/index.php/sajaa/article/view/3032/3254&ved=2ahUKEwjGt6rFruCNAXbH7kGHXGSMGEQFnoECBcQAQ&usg=AOvVaw2IE2ohBWKpEyjjw5b05Gou>. Acesso em: 07 abr. 2025.

DAMMLING, C.; ABRAMOWICZ, S.; KINARD, B. The use of pharmacologic agents in the management of temporomandibular joint disorder. **Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine**, v. 4, p. 1-7; jun. 2022. Doi: 10.21037/fomm-20-37. Disponível em: <https://fomm.amegroups.org/article/view/52991/pdf>. Acesso em: 11 mai. 2025.

DANSIE, E.J.; TURK, D.C. Assessment of patients with chronic pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 1, p. 19-25, 2013.

DAVISON, S.N. Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 7, p. 1083-84, 2018.

DAVISON, S.N.; CURHAN, G.C.; TAYLOR, E.N. **Management of chronic pain in advanced chronic kidney disease**. UpToDate 2020.

DE MELO, A.P. *et al.* RETIRADA DE OPIOIDES: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 9, p. 67098-67112, set. 2020. DOI 10.34117/bjdv6n9-227. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16412/13425>. Acesso em: 22 mar. 2025

DE OLIVEIRA, C.M. **Construção e validação de um instrumento imagético para avaliação da intensidade e localização da dor em adultos com plexobraquialgia**. Tese (Doutorado em Enfermagem) - Belo Horizonte: Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

DE SOUSA, A. *et al.* Dor neuropática em pacientes com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral. **Clinical and Biomedical Research**, v. 36, n. 3, p. 156-64, 2016.

DE SOUZA, R.A. *et al.* Abuso de álcool versus horas de trabalho: Work Hard, Party Harder? **Medicina de Família**. Site com artigos e publicações de Medicina de Família e Comunidade, voltado para profissionais da área. 21 mar. 2015. Disponível em: <http://medicinadefamiliabr.blogspot.com/2015/03/abuso-de-alcool-versus-horas-de.html>. Acesso em: 1º fev. 2025.

DEEKS, S.G.; LEWIN, S.R.; HAVLIR, D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **Lancet Lond Engl**, v. 382, p. 1525–1533, 2013.

D'EGIDIO, F. *et al.* The influence of dietary supplementations on neuropathic pain. **Life**, v. 12, n. 8, p. 1-18, 2022.

Del BORGIO, C. Multidimensional aspects of pain in HIV-infected individuals. **AIDS Patient Care and STDS**, v. 15, n. 2, p. 95-102, fev. 2001. DOI 10.1089/108729101300003690. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11224935/>. Acesso em 04 fev 2019.

DERRY, S. *et al.* Pregabalin for neuropathic pain in adults (Review). **Cochrane Database Systematic Reviews**, Issue 1, p. CD007076, 2019. Doi: 10.1002/14651858. CD007076.pub3..

DERRY, S. *et al.* Topical capsaicin for chronic neurophatic in adults. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 4, p. CD007393, 2009.

DERRY, S. *et al.* Topical capsaicin (high concentration) for chronic neurophatic pain in adults. **Cochrane Database Systematic Reviews**, Issue 1, p. CD007393, 2017.

DERRY, S. *et al.* Topical lidocaine for neuropathic pain in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 7, p. CD010958, 2014.

DERRY, S.; MOORE, R.A. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, p. CD010111, 2012.

DESAI, N. *et al.* An update on drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n. 11, p. 1005-1018, 2020.

DeSANTANA, J.M. *et al.* **Diretoria da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - Gestão 2020-2021**. Tradução para a língua portuguesa da definição revisada de dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Disponível em:

https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Definição-revisada-de-dor_3.pdf. Acesso em: 28 de agosto de 2022.

DIAZ, M.M.; et al. Paresthesia Predicts Increased Risk of Distal Neuropathic Pain in Older People with HIV-Associated Sensory Polyneuropathy. **Pain Medicine**, v. 22, n. 8, p. 1850-1856, fev. 2021. DOI 10.1093/pm/pnab056. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8502467/pdf/pnab056.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2020.

Di STEFANO, G. *et al.* Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. **Journal of Pain Ressearch**, v. 12, p. 1341-51, abr. 2019. DOI 10.2147/JPR.S190231. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118753/>. Acesso em: 23 jun. 2020.

DINAT, N. *et al.* Randomized, double-blind, crossover trial of amitriptyline for analgesia in painful hiv-associated sensory neuropathy. **PLoS One**, v. 10, n 5, maio 2015. Doi: 10.1371/journal.pone.0126297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974287/>. Acesso em: 14 jun 2025.

DOBALIAN, A.; TSAO, J.; DUNCAN, R. Pain and the use of outpatient services among persons with HIV: Results from a nationally representative survey. **Medical Care**, Lippincott, v. 42, p. 129-138, 2004.

DOMENICHELLO, A.F.; RAMSDEN, C.E. The silent epidemic of chronic pain in older adults. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 13, n. 93, p. 284-90, 2019.

DOMINGUES, L.; CRUZ, E. Adaptação cultural e contributo para a validação da escala patient global impression of change. **Ifisionline**, v. 2, n. 1, p. 31-37, maio 2011. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/entities/publication/86bf3dd5-b307-48a9-ab90-c3444252153d>. Acesso em: 21 abr. 2025.

DO RIO, J.P.M. *et al.* Adaptação transcultural do questionário painDETECT para o português brasileiro. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 72, n.1, p. 44-48, 2022. Disponível em: <https://bjan-sba.org/article/10.1016/j.bjane.2021.06.013/pdf/rba-72-1-44-trans1.pdf>.

DOS SANTOS, L.M. Desafios regulatórios e perspectivas econômicas da produção da cannabis no Brasil. **ConJur**, São Paulo, 2024. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2024-fev-04/desafios-regulatorios-e-perspectivas-economicas-da-producao-da-cannabis-no-brasil/>. Acesso em: 22 set. 2024.

DOWELL, D, *et al.* Clinical practice guideline for prescribing opioids for pain – United States, 2022. **MMWR Recomm Rep**, v. 71, n. 3, p. 1-95, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm>. Acesso em: 13 de novembro de 2022.

DRUGBANK. **Metamizole**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04817>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.

DUEÑAS, M. *et al.* A review of chronic pain impact on patients, their social environment and health care system. **J Pain Res**, v. 9, p. 457-67, 2016.

DVORIN, E.L.; EBELL, M.H. Short-term systemic corticosteroids: Appropriate use in primary care. **Am Fam Phys**, v. 101, n. 2, p. 89-94, jan. 2020. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0115/p89.html>. Acesso em: abr. 2025.

DWORKIN, R.H. *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 106, n. 3, p. 337-45, 2003.

DWORKIN, R.H. *et al.* Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. **Pain**, v. 154, n. 11, p. 2249-61, 2013.

EACS. European AIDS Clinical Society. **Analgesic & ARVs**. Disponível em: <https://eacs.sanfordguide.com/drug-drug-interactions-other-prescribing-issues/drug-drug-interactions/analgesics-arvs-interactions>. Acesso em: 15 de novembro de 2022.

ECKELI, F.D.; TEIXEIRA R.A.; GOUVÊA A.L. Instrumentos de avaliação da dor neuropática. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, Suppl 1, p. S20-S22. 2016.

EDINOFF, A.N. *et al.* Full opioid agonists and tramadol: Pharmacological and clinical consideration. **Anesth Pain Med**, v. 11, n. 4, p. e119156, 2021.

EDWARDS, H.L.; MULVEY, M.R.; BENNETT, M.L. Cancer-related neuropathic pain. **Cancers**, v. 11, p. 373, 2019.

EIGENBRODT, A.K. *et al.* Diagnosis and management of migraine in ten steps. **Nat Rev Neurol**, Berlim, v. 17, p. 501-514, ago. 2021.

ELIA, N.; TRAMÈR, M.R. Ketamine and postoperative pain: quantitative systematic review of randomised trials. **Pain**, v. 113, p. 61-70, 2005.

ELLIS, R.J. *et al.* Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. **Arch Neurol**, v. 67, p. 552-558, 2010.

ESPHANI, N.; BRUERA, E. Current trends in cancer pain management. *In*: de Leon-Casasola, O. A. **Cancer Pain: Pharmacological, interventional and palliative care approaches**, ScienceDirect, cap 2, p. 13-23, 2006.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado do Governo. Subsecretaria de Estado de Políticas sobre Drogas. **Levantamento mostra dados sobre o consumo de álcool no Brasil**, ago. 2023. Disponível em: <https://ocid.es.gov.br/Not%C3%ADcia/levantamento-mostra-dados-sobre-o-consumo-de-alcool-no-brasil>. Acesso em: mar. 2025.

ESTANISLAO, L. *et al.* A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, p. 1584-1586, 2004.

EVERITT, B.S. **The Analysis of contingency tables**. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1992. 164 p.

FALLON, M. *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Ann Oncol**. v. 29, Suppl 4, p. iv166-iv191, 2018.

FARAGON, J. *et al.* New York State Department of Health AIDS Institute. **Art Drug-Drug Interactions**. Outubro de 2022. Disponível em: https://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/20221017093445/NYSDOH-AI-ART-Drug-Drug-Interactions_10-17-2022_HG.pdf. Acesso em: 12 de novembro de 2022.

FATTORI, V. *et al.* Capsaicin: Current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. **Molecules**, v. 21, p. 844, 2016.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2004. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018651s021lbl.pdf. Acesso em: 22 de outubro de 2022.

FENTANILA. **Transdérmicos**. Farmacêutica responsável Erika Diagno Rufino. São José dos Campos: Jansen-Cilag Farmacêutica LTDA, 2024. **1 bula de remédio**. 21 p. Disponível em: https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/durogesic_d-trans_pub_vps.pdf. Acesso em: 15 set. 2024.

FERRARI, S. *et al.* Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. **Mayo Clin Proc**, v. 81, p. 213, 2006.

FERREIRA, G.E. *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. **Br Med J**, fev. 2023. Doi: 10.1136/bmj-2022-072415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36725015/>. Acesso em: 9 abr. 2025.

FERREIRA, K.A. *et al.* Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. **Support Care Cancer**, v. 19, p. 505-11, 2011.

FERREIRA, P.L.; FERREIRA, L.N.; PEREIRA, L.N. Contributos para a validação da versão portuguesa do EQ-5D. **Acta Med Port**, v. 26, n. 6, p. 664-675, 2013.

FIELD, R. *et al.* Editorial: diet, nutrition, and functional foods for chronic pain. **Front Nutr**, Editorial, p. 1-3, set. 2024. Doi: 10.3389/fnut.2024.1456706. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1456706/full>. Acesso em: mar. 2025.

FILLINGIM, R.B. *et al.* Assessment of chronic pain: Domains, methods, and mechanisms. **J Pain**, v. 17, n. 9, Suppl2, p. T10-T20, 2016.

FINE, P.G.; PORTENOY, R.K. The ad hoc expert panel on evidence review and Guidelines for opioid rotation. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. **J Pain Symptom Manage**, v. 38, n. 3, p. 418-25, 2009.

FINNERUP, N.B. *et al.* Neuropathic pain: an update grading system for research and clinical practice. **Pain**, v. 157, n. 8, p. 1599-1606, 2016.

FINNERUP, N.B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurol**, v. 14, p. 162-73, 2015.

FITZGIBBON, B. Cancer pain: Principles of management and pharmacotherapy. *In*: BOGDUK, N. *et al.* **Bonica's management of pain**. Wolters Kluwer, 5. ed., cap. 43, p. 2175-2401, 2019.

FLAVIGNA, A. *et al.* Instrumentos de avaliação clínica e funcional em cirurgia da coluna vertebral. **Coluna/columna**, v. 10, n. 1, p.62-67, 2011.

FLORIMBIO, A.R.; GENERES, W.M.; THOMAS, S. **Assessment tools used to diagnose alcohol use disorders**. Brentwood: American Addiction Centers, 2025. Disponível em: <https://americanaddictioncenters.org/alcohol/assessment>. Acesso em: fev. 2025.

FRANK, B.L. Neural Therapy. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, Abstract, v. 10, n. 3. Ago. 1999, p. 573-582. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10516978/>. Acesso em: 01 ago. 2025.

FREIHA, J.G. *et al.* A espiritualidade como fator de proteção para depressão em pessoas vivendo com HIV. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 28, n. S3 (IX Congresso de Infectologia do estado do Rio de Janeiro), nov. 2024. Disponível em: <https://www.bjid.org.br/en-pdf-S1413867024006925>. Acesso em: 21 abr. 2025.

FREO, U. *et al.* Analgesic and antidepressant effects of the clinical glutamate modulators acetyl-L-carnitine and ketamine. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021.

FRIEDEN, T.R.; HOURY, D. Reducing the risks of relief: The CDC opioid-prescribing guideline. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, p. 1501-1504, 2016.

GALASSO, A. *et al.* A comprehensive review of the treatment and management of myofascial pain syndrome. **Current Pain and Headache Reports**, v. 24, n. 8, jun. 2020. Doi: 10.1007/s11916-020-00877-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594264/>. Acesso em: 08 abr. 2025.

GAREZANI, P. Satellite glial cells in pain research: A targeted viewpoint of potential and future directions. **Front Pain Res**, Lausanne, v. 2, 2021. Doi: 10.3389/fpain.2021.646068. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/painresearch/articles/10.3389/fpain.2021.646068/full>. Acesso em: ago. 2024.

GENDERED Pain: a call for recognition and health equity. **The Lancet**, Londres, v. 69, p. 1-2, mar. 2024. Editorial. Doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102558. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2824%2900137-8>. Acesso em: fev. 2025.

GIERTHMÜHLEN, J.; BARON, R. Neuropathic pain. **Sem Neurol**, v. 36, p. 462-468, 2016. Doi: 10.1055/s-0036-1584950. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27704502/>. Acesso em: mar. 2020.

GIORDANO, P.M.C. *et al.* The pain disability questionnaire: um estudo de confiabilidade e validade. **Rev Latino-Am Enferm**, Ribeirão Preto, v. 20, n. 1, 1-8, jan-fev, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/fGCJZkvPZR4sX35TP5B5QPj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 09 set. 2024.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013. Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 386, p. 743–800, 2015.

GOLDBERG, D. *et al.* Detecting anxiety and depression in general medical settings. **BMJ**, V. 297, p. 897-99, out. 1988.

GOLDBERG, D.S. Pain as a global public health priority. **BMC Public Health**, v. 11, n. 770, p. 1-5, 2011.

GONZALEZ-DUARTE, A.; CIKUREL, K.; SIMPSON, D.M. Managing HIV peripheral neuropathy. **Curr HIV/AIDS Resp**, v. 4, n. 3, p. 114-8, 2007.

GORLIN, A.W.; ROSENFELD, D.M.; RAMAKRISHNA, H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**, v. 32, p. 160–167, 2016.

GRÉGOIRE, M.C.; MacLELLAN, D.L.; FINLEY G.A. A pediatric case of ketamine-associated cystitis (letter-to-the-editor re: Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007;69: 810–812). **Urology**. v. 71, n. 6, p. 1232–1233, 2008.

GRUNNESJÖ, M. *et al.* The course of pain drawings during a 10-week treatment period in patients with acute and sub-acute low back pain. **BMC Musculoskeletal Dis**, v. 7, 2006. Doi: 10.1186/1471-2474-7-65. Disponível em: <<https://bmcmusculoskeletaldisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-7-65>>. Acesso em: 23 ago. 2024.

GRUPO QALY BRASIL. **Estudo QALYBrasil**. Disponível em: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767. Acesso em: out. 2024.

HAHN, K. *et al.* A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. **J Neurol**, v. 1, n. 10, p. 1260-6, out. 2004.

HARDT, J. *et al.* Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. **Pain Med**, v. 9, n. 7, p. 803-11, 2008.

HARDEN, N.R. *et al.* Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines. 5; ed., v. 23, n. S1, p. S1-S53, 2022.

HARDING, R. *et al.* Symptoms are highly prevalent among HIV outpatients and associated with poor adherence and unprotected sexual intercourse. **Sex Transmit Infecti**, v. 86, p. 520-24, dec. 2010.

HAROUTOUNIAN, S. *et al.* IASP Presidential Taskforce on cannabis and cannabinoid analgesia: Research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. **Pain**, v. 162, Suppl1, p. S117-124, 2021.

HARSTALL, C.; OSPINA, M. How prevalent is chronic pain? **Pain: Clinical Updates**, Seattle, v. 11, n. 2, p. 1-4, 2003. Disponível em: http://iasp.files.cms-plus.com/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU03-2_1390265045864_38.pdf. Acesso em: fev. 2019.

HART, A.M. *et al.* Acetyl-L-carnitine: a pathogenesis based treatment for HIV-associated antiretroviral toxic neuropathy. **AIDS**, v. 18, n. 11, p. 1549–1560, 2004.

HÄUSER, W. *et al.* European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. **Eur J Pain**, v. 22, p. 1547-64, 2018.

HEIT, H.A. Addiction, physical dependence, and tolerance: precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. **J Pain Palliat Care Pharmacoter**, v. 17, p. 15-29, 2003.

HENRICK, B.M.; YAO, X.D.; ROSENTHAL, K.L. HIV-1 Structural proteins serve as PAMPs for TLR2 heterodimers significantly increasing infection and innate immune activation. **Front Immunol**, v. 6, ago. 2015. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00426. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4541371/#S1>. Acesso em: 27 abr. 2025.

HERZMANN, C.; JOHNSON, M.A.; YOULE, M. Long-term effect of acetyl-L-carnitine for antiretroviral toxic neuropathy. **HIV Clinical Trials**, Taylor & Francis Online, v. 6, p. 344, 2005.

HICKMAN, B. *et al.* Dance for chronic pain conditions: A systematic review. **Pain Medicine**, v. 23, n. 12, p. 2022-2041, dez. 2022. Doi: 10.1093/pm/pnac092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736401/>. Acesso em: mar. 2025.

HILDALGO-TALLÓN, F.J, et al. Update Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. **Frontiers in Physiology**, v. 12, n. 840623, fev. 2022. DOI 10.3389/fphys.2022.840623. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8904924/pdf/fphys-13-840623.pdf>. Acesso em 27 jul. 2025.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. **Guia farmacêutico**: fentanila (transdérmico). Disponível em: [https://guiafarmacutico.hsl.org.br/fentanila-\(transdermico\)](https://guiafarmacutico.hsl.org.br/fentanila-(transdermico)). Acesso em: 16 de março de 2024.

HUAN-JUN, L. *et al.* Neuroinflammation in HIV-related neuropathic pain. **Frontiers in Pharmacology**, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.653852/full>. Acesso em: mar. 2025.

HUYGEN, F. *et al.* Evidence-based interventional pain medicine according to Clinical diagnoses: Update 2018. **Pain Practice**, v. 19, n. 6, p. 664-75, 2019.

IASP-EFIC. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN & EUROPEAN PAIN FEDERATION EFIC. **Unrelieved pain is a major global healthcare problem**. Disponível em: <http://www.ethimedix.com/wp-content/uploads/2016/02/Unrelieved-Pain-is-a-Major-Global-Health-Care-Problem.pdf>. Acesso em: 02 de maio de 2023.

IASP. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN Task Force on Wait-Times. **Summary and recommendations**. Disponível em: https://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/iasp_task_force_on_wait_times.pdf. Acesso em: 02/07/2022.

IASP. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. **Terminology**. 2017 Update from “Part III: Pain Terms, A current list with definitions and notes on usage, 1994”. Disponível em: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Acesso em: set. 12, 2018.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Prevalência do tabagismo**. Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>. Acesso em: fev. 2025

INSTITUTE OF MEDICINE COMMITTEE ON ADVANCING PAIN RESEARCH, CARE, AND EDUCATION. **Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education and research**. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponível em: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13172. Acesso em: set. 11, 2018.

JAKUBCZYK, K.; DRUŻGA, A.; KATARZYNA, J. Antioxidant potential of curcumin-A meta-analysis of randomized clinical trials. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 11, nov. 2020. Doi: 10.3390/antiox9111092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172016/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

JAMROZ, A.; BERGER, M.; WINSTON, P. Prednisone for acute complex regional pain syndrome: A retrospective cohort study. **Pain Res Manag**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060858/pdf/PRM2020-8182569.pdf>. Acesso em: 13 de novembro de 2022.

JANG, S.E.; BRADSHAW, Y.S.; ADLER, J.R. Comparison of the impacts of under-treated pain and opioid pain medication on cognitive impairment. **Cureus**, San Francisco, v. 14, n. 2, fev. 2022. Doi: 10.7759/cureus.22037. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824639/>. Acesso em: 14 set. 2024.

JARA, C. *et al.* SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain. **Clinical and Translational Oncology**, v. 20, p. 97–107, 2018.

JENSEN, T.S. *et al.* A new definition of neuropathic pain. **Pain**, v. 152, n. 10, p. 2204-5, 2011.

Jl, B. *et al.* Prediction of drug–drug interactions between opioids and overdose benzodiazepines using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation. **Drugs RD**, v. 19, p. 297-305, 2019.

JIANG, T.; HOU, J.; SUN, R. Immunological and psychological efficacy of meditation/ yoga intervention among people living with HIV (PLWH): A systematic review and meta-analyses of 19 randomized controlled trials. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 55, n.6, p. 505-519, jun. 2021. Doi: 10.1093/abm/kaaa084. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119732/>. Acesso em: 20 jun 2025.

JOHNSON, R.A.; BHATTACHARYYA, G.K. **Statistics: principles and methods**. Michigan: Wiley, 1986. 578 p.

JOHNSTON, K.J.A.; HUCKINS, L.M. Chronic pain and psychiatric conditions. **Complex Psychiatry**, v. 9, n. 1-4, p. 24-43, 2023.

JONES, E.A. *et al.* Management of fibromyalgia: An Update. **Biomedicines**, v. 12, n. 6, p. 1-13, jun. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/6/1266>. Acesso em: 10 abr. 2025.

KAKU, M.; SIMPSON, D.M. HIV neuropathy. **Current Opinion in HIV AIDS**, v. 9, n. 6, p. 521-6, 2014.

KALSO, E. *et al.* Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. **Pain**, v. 112, p. 372-80, 2004.

KAMERMAN, P.R.; WADLEY, A.L.; CHERRY, C.L. HIV-Associated Sensory Neuropathy: Risk Factors and Genetics. **Current Pain and Headache Reports**, v. 16, n. 3, jun. 2012, p. 226-36. DOI 10.1007/s11916-012-0257-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367397/>. Acesso em 02 ago. 2025.

KATZ, J.; ROSENBLOOM, B.N.; FASHLER, S. Chronic pain, psychopathology, and DSM-5 somatic symptom disorder. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 60, n. 4, p. 160-67, 2015.

KAULITZKI, S. Rethinking chronic pain. Editorial. **Lancet**, v. 391, p. 1391–454, 2017.

KAYE, A.D. *et al.* Evolving Treatment Strategies for Neuropathic Pain: A Narrative Review. **Medicina**, MDPI, v. 61, n. 6, 1063, jun. 2025. DOI 10.3390/medicina61061063. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/6/1063>. Acesso em: 03 jul. 2025.

KDIGO. KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, Bélgica, v. 105, n. 4S, p. s116-s314, abr. 2024.

KELA, I. *et al.* Chronic pain: A complex condition with a multi-tangential approach. **Cureus**, v. 13, n. 11, p. e19850, 2021.

KIEBURTZ, K. *et al.* A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. **Neurology**, v. 51, p. 1682, 1998.

KISTEMAKER, H.R.J. *et al.* Pharmacological prevention and treatment of opioid-induced constipation in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, n. 125, 2024.

KNAUTH, D.R. O diagnóstico do HIV/AIDS em homens heterossexuais: a surpresa permanece mesmo após mais de 30 anos de epidemia. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p. 1-11, 2020. Doi: 10.1590/0102-311X00170118 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/xDFfhtkF89JM65GDhWwTHPj/>. Acesso em: 17 fev. 2025.

KNEZEVIC, N.N. *et al.* Do corticosteroids still have a place in the treatment of chronic pain? **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, nov. 2018. Doi: 10.3389/fphar.2018.01229. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.01229/full>. Acesso em: abr. 2025.

KNEZEVIC, N.N. *et al.* Low back pain. **The Lancet**, v. 398, p. 78-92, 2021.

KOLASINSKI, S.L. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Care & Research**, Wiley Online Library, v. 72, n. 2, p. 149-162, fev. 2020. Doi: 10.1002/acr.24131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908149/>. Acesso em: 15 abr. 2025.

KOLSON, D.L.; GONZÁLEZ-SCARANO, F. Human immunodeficiency virus-associated distal sensory polyneuropathy: still common after many successes. **Archives of Neurology**, v. 67, p. 534, 2010.

KOPF, A.; PAETEL, N. **Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos**. 1. ed., Seattle, IASP, 2010.

KORWISI, B. **Introduction to the ICD-11 chronic pain classification**. IASP. S.d. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/cat-webinars/unlocking-the-potential-of-icd-11-for-chronic-pain/introduction-to-the-icd-11-chronic-pain-classification.pdf?sfvrsn=559119b5_1. Acesso em: 18 de agosto de 2024.

KRASHIN, D.L.; MERRILL, J.O.; TRESKOT, A.M. Opioids in the Management of HIV-Related Pain. **Pain Physician**, v. 15, p. ES157-ES168, 2012.

KRAYCHETE, D.C. *et al.* Recomendações para uso de opioides no Brasil: Parte IV. **Revista Dor**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 215-23, 2014.

KROENKE, K.; SPITZER, B.L.; WILLIAMS, J.B. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. **Medical Care**, Lipincott, v. 41, n. 11, p. 1284-92, nov. 2003. Doi: 10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583691/>. Acesso em: 29 jun. 2025.

KUEHN, B.M. Methadone in palliative care? This guidance will aid use. **Medscape**, p. 1-2 mar. 2016. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/860387>. Acesso em: 29 jun. 2025.

KUMAR, A. *et al.* Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. **Saudi Journal os Anesthesia**. V. 8, n.1, p. 92-96, jan. 2014. DOI 10.4103/1658-354X.125955. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665248/>. Acesso em: 07 ago. 2025.

KUMAR, K.H.; ELAVARASI, P. Definition of pain and classification of pain disorders. **Journal of Advanced Clinical & Research Insights**, Bangalore, v. 3, n. 3, p. 87-90, mai./jun. 2016. DOI 10.15713/ins.jcri.112.

LAGES, G.R.C. Segurança cardiovascular dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Discutindo a dor**, v. 6, n. 4, 2018. ISSN: 23174439.

LAGES, G.R.C.; DE OLIVEIRA, E.C.L.; NEDER, R.I.F. Anestésicos locais: bases farmacológicas para o seu uso no controle da dor pós-operatória. In Ano Global contra a dor pós-operatória. **Revista Dor**, São Paulo, v. 18, n. suppl1, p. 130-135, 2017.

LAGES, G.R.C.; SOUZA, R.C.; MARIANO, F.F. Receptores envolvidos na fisiopatologia da dor neuropática. In: PALLADINI, M.C.; DE CASTRO, A.P.C.R.; PELLOSO, L.R.C.A. **Tratado de dor neuropática**. Sociedade Brasileira para o estudo da dor. São Paulo, Atheneu; 2021. 127-137 p.

LAM, C. *et al.* Myofascial pain – A major player in musculoskeletal pain. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 1, mar. 2024. DOI <https://doi.org/10.1016/j.berh.2024.101944>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694224000159>. Acesso em: 20 fev 2023.

LAMBRU, G.; ZAKREWSKA, J.; MATHARU, M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. **Pract Neurol**, v. 21, p. 392-402, 2021.

LANDA, A.; PETERSON, B.S.; FALLON B.A. Somatoform pain: A developmental theory and translational research review. **Psychosom Med**, v. 74, n. 7, p. 717-27, 2012.

LANDÍN, A. **Journal Club**: La escalera analgésica de la OMS ¿activa o arcáica? Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa. 2011. Disponível em: <file:///Users/gustavorodriguescostalages/Documents/Documents/Dor:Anestesia%20Regional/Avaliação%20da%20dor/Questionários:escalas%20de%20aval%20em%20dor/La%20escalera%20analgésica%20de%20la%20OMS.webarchive>. Acesso em: mar 2025.

LEADLEY, R.M. *et al.* Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, v. 26, p. 310–325, 2012.

LEE, G.I.; NEUMEISTER, M.W. Pain: Pathways and physiology. **Clin Plast Surg**, v. 47, n. 2, p. 173-180, abr. 2020. Doi: 10.1016/j.cps.2019.11.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115044/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

LEE, M.S.; MOON, H.S. Safety of epidural steroids: A review. **Anesth Pain Med**, v. 16, n. 1, p. 16-27, 2021. Doi: 10.17085/apm.21002. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7861892/>. Acesso em: abr. 2025.

LENNARD, T.A. Corticosteroid use in pain management. **Pract Pain Manage**, v. 0, n. 1, 2012. Disponível em: <https://www.practicalpainmanagement.com/corticosteroid-use-pain-management>. Acesso em: 13 de novembro de 2022.

LENZE, E.J. *et al.* Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: a pilot randomised controlled trial. **World J Biol Psychiatry**, v. 17, p. 230–238, 2016.

LICHTENSTEIN, K.A. *et al.* Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. **Clin Infect Dis**, v. 40, n. 1, p. 148-57, 2005.

LIEW, S.M., *et al.* Prescribed opioid use is associated with adverse cardiovascular outcomes in community-dwelling older persons. **Esc Heart Failure**, v. 9, pp 3973-3984, ago. 2021. Doi: 10.1002/ehf2.14101. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9773735/pdf/EHF2-9-3973.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2025.

LINHARES, M.B.M.; DOCA, F.N.P. Dor em neonatos e crianças: avaliação e intervenções não farmacológicas. **Temas em Psicologia**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 2, p. 307-325, 2010.

LIPKIN, W.I. *et al.* Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. **Neurology**, v. 35, n. 10, p. 1479-83, 1985.

LIPMAN, G. **Rational pharmacotherapy for pain**. Anesthesia Key. Fastest Anesthesia & Intensive Care & Emergency Medicine Insight Engine. Disponível em: <https://aneskey.com/rational-pharmacotherapy-for-pain/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

MACHADO, F.C. Monografia Tapentadol. Visão multidisciplinar. **Grünenthal**, Conectfarma® Publicações Científicas Limitada, São Paulo, ago. 2021. Disponível em:

MacPHERSON, R.D.; WOODS, D.; PENFOLD, J. Ketamine and midazolam delivered by patient-controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings. **Clinical Journal of Pain**, v. 24, p. 568–571, 2008.

MAHER, D.P.; CHEN, L.; MAO, J. Intravenous ketamine infusions for neuropathic pain management. **Anesthesia & Analgesia**, California, v. 124, p. 661-74, fev. 2017.

MALEKI, N. *et al.* At the intersection of alcohol use disorder and chronic pain. **Neuropsychology**, v. 33, n. 6, p. 795-807, set. 2020. Doi: 10.1037/neu0000558. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6711399/pdf/nihms-1045231.pdf>. Acesso em: fev. 2025.

MALFLIET, A. *et al.* Cognitive behavioral therapy for insomnia in pain management for nonspecific chronic spinal pain. A randomized clinical trial. **JAMA Network Open**. v. 7, n. 8, e2425856, ago. 2024. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.25856. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2822153>. Acesso em: 5 jul. 2025.

MALVAR, J. *et al.* Predictors of New Onset Distal Neuropathic Pain in HIV-infected Individuals in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. **Pain**, v. 156, n. 4, p. 731-739, abr. 2015. DOI 10.1097/01.j.pain.0000461252.75089.bf. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4374054/pdf/nihms-657401.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2025.

MANCHIKANTI, L. *et al.* Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines. **Pain Physician**, v. 24, p. S27-S208, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492918/>. Acesso em: abr. 2025.

MARACCI, L.M. *et al.* Does marital status influence TMD-related chronic pain? A cross-sectional study. **Journal of Bodywork Movement Therapies**, v. 29, p. 112-116, jan. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.12.001>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248258/>. Acesso em: 25 mar 2025.

MARTINS, J.P.; MARSON, F.A.L. A narrative review of the complex panorama regarding chronic neuropathic pain mainly for the psychological issues. **Heliyon**, v. 10, n. 19, out. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024143137>. Acesso em: 15 abr. 2025.

MASUR, J.; MONTEIRO, M.G. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 16, n. 3, p. 215-18, out. 1983.

MATHIESON, S. *et al.* Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 68, p. 957-966, mar. 2015.

McENTIRE, D.M. *et al.* Pain transduction: a pharmacologic perspective. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 9, n. 8, p. 1069-80, ago. 2016. Doi: 10.1080/17512433.2016.1183481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27137678/>. Acesso em 07 jun. 2025.

McNICOL, E. *et al.* Management of Opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. **Journal of Pain**, v. 4, n. 5, p. 231-56, 2003.

McWILLIAMS, D.F. *et al.* The efficacy of systemic glucocorticosteroids for pain in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. **Rheumatology**, v. 61, n. 1, p. 76-89, jan. 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/61/1/76/6313178>. Acesso em: abr. 2025.

MEE, S. *et al.* Psychological pain: A review of evidence. **Journal of Psychiatric Research**, n. 40, p. 680-90, 2006.

MENDOZA, T.R. *et al.* Cancer pain management among underserved minority outpatients: perceived needs and barriers to optimal control. **Cancer**, v. 94, p. 2295-2304, 2002.

MENEZES, R.M. *et al.* EQ-5D-3L as a health measure of Brazilian adult population. **Quality of Life Research**, v. 24, p. 2761-2776, 2015.

MERLIN, J.S. *et al.* Pain and physical and psychological symptoms in ambulatory HIV patients in the current treatment era. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 43, n. 3, p. 638-645, nov 2011.

MERLIN, J.S. *et al.* Special Issue HIV and chronic pain. The Global Task Force for Chronic Pain in People with HIV (PWH): Developing a research agenda in an emerging field). **AIDS Care**, p. 1-9, mar. 2021. Doi: 10.1080/09540121.2021.1902936. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10758698/>. Acesso em: mar. 2025.

MERSKEY, H. Introduction. *In*: GIAMBERARDINO, M.A.; JENSEN, T.S. (editors). **Pain comorbidities: Understanding and treating the complex patient**. IASP Press; Seattle: 2012. p. 1-20.

MESQUITA, A.L. *et al.* Consumo de álcool de pessoas vivendo com HIV e suas implicações para os desfechos clínicos. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 22, p. 1-8, 2020. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://revistas.ufg.br/fen/article/download/56418/35984/304242&ved=2ahUKEwjQmfCW3PuLAXRKLkGHZ2zI0IQFnoECBAQAQ&usq=AOvVaw0d8GWLgrl50oIE_5XRsfkA. Acesso em: mar 2025.

MIASKOWSKI, C. *et al.* Occurrence and characteristics of chronic pain in a community-based cohort of indigent adults living with HIV infection. **Journal of Pain**, v. 12, p. 1004-1016, 2011.

MIBIELLI, M.A.N. *et al.* Tratamento da dor lombar com uma combinação de trifosfato de uridina, monofosfato de citidina e hidroxicoalamina: Uma revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 60, n. 2, s00451809521, 2025. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0045-1809521>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0045-1809521.pdf>. Acesso em 07 ago. 2025.

MILANI, D.A.Q.; DAVIS, D.D. Pain management medications. **STATPERALS**, jul. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>. Acesso em: mar. 2025.

MILLS, S.E.E.; NICOLSON, K.P.; SMITH, B.H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **British Journal of Anaesthesia**, Elsevier, v. 123, n. 2, p. e273-e283, 2019. Doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6676152/pdf/main.pdf>. Acesso em: mar 2025.

MINERVINI, G. *et al.* Pharmacological therapy in the management of temporomandibular disorders and orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. **BMC Oral Health**, v. 24, n. 1, jan. 2024. Doi: 10.1186/s12903-023-03524-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38218874/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conitec. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: dor crônica**. Outubro de 2022b. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221101_pcdt_dor_cronica_cp74.pdf. Acessado em 17 de fevereiro de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da dor crônica**. Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012a. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/dor-cronica-retificado-em-06-11-2015.pdf>. Acesso em: 17 de maio de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília-DF, 2018. Disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view. Acesso em 23 de setembro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Práticas integrativas e complementares**. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/pics>. Acesso em: 18 de maio de 2022c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>

br/assuntos/noticias/2022/dezembro/arquivos/boletim_hiv_aids_-2022_internet_24-11_finalizado.pdf. Acesso em: 28 de abril de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS**. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV**. 2007-2008. Documento preliminar. Brasília DF 2008. Disponível em: http://www.who.int/hiv/amds/consenso_2008_brasil.pdf. Acesso em: 20 de setembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos vivendo com HIV/aids no Brasil**: versão preliminar. Brasília, 2012b.

MIRISHOVA, S.; HAMMAD, Y.M.H.A. Pain management in patients with impaired kidney function. 2018. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/64145>. Acesso em: 27 de novembro de 2022.

MIYAMOTO, S. *et al.* Mechanism of chronic pain of symptomatic hip osteoarthritis by association of its distribution, nociceptive, neuropathic, nociplastic, or mixed-pain screening, and the prevalence of lumbar spinal stenosis: A cross-sectional study. **Clin J Pain**, v. 38, n. 2, p. 77-87, 2021.

MOISSET, X. *et al.* Neuropathic pain: Evidence based recommendations. **La Presse Médicale**, Elsevier, v. 53, n. 2, p. 1042024232, 2024.

MOISSET, X. *et al.* Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique: une synthèse des recommandations françaises. **Journal Douleur et Analgésie**, Lavoisier, Paris, 2020. DOI 10.3166/dea-2020-0113. Disponível em: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/02/synthese-RECOs-DN-langue-française1.pdf>. Acesso em 20 mar 2023.

MOMIM, A.A.; STEINMETZ, M.P. Evolution of Minimally Invasive Lumbar Spine Surgery. **World Neurosurgery**, Elsevier, v. 140, p. 622-626, v. 140, ago. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875020310421>. Acesso em: 01 ago. 2025

MORGELLO, S. *et al.* On behalf of the Manhattan HIV Brain Bank. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. **Archives of Neurology**, v. 4, p. 546-5, abr. 2004.

MOSELE, B.M.; de ALMEIDA, D.B.; HESS, V.B. Tapentadol: o que todo médico precisa saber sobre esse novo fármaco. **British Journal of Pain**, v. 1, n. 1, p. 72-6, 2018.

MU, A. *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain. Review of the Pain Society consensus statement. **Canadian Family Physician**, v. 63, n. 11, p.

844-52, nov. 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5685445/>. Acesso em: 12 fev 2021.

MÜCKE, M. *et al.* Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 3, p. CD012182, 2018.

NADAR, M.S.; JASEM, Z.; MANEE, F.S. The cognitive functions in adults with chronic pain: A comparative study. **Pain Research and Management**, Wiley Online Library, 2016. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/prm/2016/5719380.pdf>. Acesso em: 06 de junho de 2023.

NADEAU, S.E.; LAWHERN, R.A. Management of chronic non-cancer pain: A framework. **Pain Management**, v. 12, n. 6, p. 751-777, jun. 2022. Doi: 10.2217/pmt-2022-0017. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/pmt-2022-0017>. Acesso em: abr. 2025.

NAIR, S.N. *et al.* Prevalence of pain in patients with HIV/AIDS: A cross-sectional Survey in a South Indian State. **Indian Journal of Palliative Care**, v. 15, p. 67-70, 2009.

NARDIN, R.A.; FREEMAN, R. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of HIV-associated peripheral neuropathy. **UpToDate**, 2011.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2nd edition. **World Health Organization**. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374293/> Acesso em: 08 fev. 2025.

NERY, M.W.; MARTELLI, C.M.; TURCHI, M.D. Dyslipidemia in AIDS patients on highly active antiretroviral therapy. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 15, n. 2, p. 151-55, 2011.

NHS GREATER GLASGOW AND CLYDE (GGC). **Chronic non malignant pain**. Clinical Guideline, 2023. Disponível em: <https://ggcmedicines.org.uk/blog/medicines-update/updated-ggc-neuropathic-pain-guidelines/>. Acesso em: 20/07/2024.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline. **Cannabis-based medicinal products**. 2019. Disponível em www.nice.org.uk/guidance/ng144. Acesso em: 07 de novembro de 2022.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline. **Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain**. NICE guideline, London, abr. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>. Acesso em: 13 abr. 2025.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management**. NICE guideline,

London, nov. 2016. Disponível em: <https://usp.br/sddarquivos/arquivos/abnt6023.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2025.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Neuropathic pain in adults**: pharmacological management in non-specialist settings. NICE guideline, London, nov. 2013, atualizado em set. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552848/pdf/Bookshelf_NBK552848.pdf. Acesso em: 12 abr. 2025.

NICHOLAS, M. *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. **Pain**, v. 160, p. 28–37, 2019.

NICHOLAS, P.K. *et al.* Prevalence, self-care behaviors, and self-care activities for peripheral neuropathy symptoms of HIV/AIDS. **Nurs Health Sci**, v. 12, p. 119-126, 2010.

NIESTERS, M.; MARTINI, C.; DAHAN, A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. **Br J Clin Pharmacol**, v. 77, n. 2, p. 357-67, 2013.

NIH. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Division of AIDS. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.. US Department of Health and Human Service. Division of AIDS (DAIDS) NIH: **Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events**. 2017.

NIH. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. U.S. Department of Health & Human Services. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). **Pain**: considering complementary approaches. Bethesda, p.1-48, fev. 2023. Disponível em: <https://www.nccih.nih.gov/health/pain-considering-complementary-approaches-ebook>. Acesso em 21 jun. 2025.

NIJS, J. *et al.* Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: To exercise or not to exercise. **Pain Phys**, v. 15, p. ES205-ES213, 2012.

NILSEN, S. *et al.* A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25, n. 6, p. 733-7, 2016.

NOGUEIRA, L.F.R. *et al.* Transtornos mentais comuns estão associados a maior carga viral em pessoas vivendo com HIV. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 121, br. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/F83DdgNyv85SS7HCVRBRKqM/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

NOPPERS, I.M. *et al.* Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. **Pain**, v. 152, p. 2173–2178, 2011.

NOPPERS, I.M. *et al.* Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. **Expert Opinion Pharmacother**, v. 11914, p. 2417-29, 2010.

NÚCLEO DE TELESSAÚDE Rio Grande do Sul. Quais são os sinais e sintomas de transtornos de humor (ansiedade e depressão) que podem ser usados em uma estratégia de rastreamento populacional? **BVS Atenção Primária em Saúde**, ago. 2009. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://aps-repo.bvs.br/aps/quais-sao-os-sinais-e-sintomas-de-transtornos-de-humor-ansiedade-e-depressao-que-podem-ser-usados-em-uma-estrategia-de-rastreamento-populacional/&ved=2ahUKEwinrf-Xi6WLAxVJkZUCHRkWFrAQFn0ECBUQAQ&usg=AOvVaw2CHOBAX3BoXWr2oMnLscD8>. Acesso em: 02 fev. 2025.

NUNES FILHO, M.J.L. *et al.* Efficacy of antidepressants in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. **Pain Management**, v. 14, n. 8, out. 2024. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17581869.2024.2408215?needAccess=true>. Acesso em: 08 abr. 2025.

NÚÑEZ, M. *et al.* Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 27, n. 5, p. 426-31, 2001.

OBERMANN, M. *et al.* Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. **Lancet Neurol**, v. 20, n. 1, p. 29-37, jan. 2021. Doi: 10.1016/S1474-4422(20)30363-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245858/>. Acesso em: abr. 2025.

O'BRIEN, C.P. The CAGE Questionnaire for Detection of Alcoholism: A remarkably useful but simple tool. **JAMA**, v. 300, n. 17, p. 2054-56, nov. 2018.

O'CONNOR, J. *et al.* Tramadol and tapentadol: Clinical and pharmacologic. Review. World Federation of Societies of Anaesthesiologists. **Pain Tutorial**, v. 407, 2019. Disponível em: <https://resources.wfsahq.org/atotw/tramadol-and-tapentadol-clinical-and-pharmacologic-review/>. Acesso em: 16 mar. 2024.

OJEDA, B. *et al.* The impact of chronic pain: the perspective of patients, relatives, and caregivers. **Families Systems and Health**, v. 32, n. 4, p. 399-407, dez. 2014. DOI 10.1037/fsh0000069. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000222/>. Acesso em: 23 fev. 2021.

OLDENMENGER, W.H. *et al.* A systematic review of the effectiveness of patient-based educational interventions to improve cancer-related pain. **Cancer Treat Rev**, v. 63, p. 96-103, fev. 2018. Doi: 10.1016/j.ctrv.2017.12.005. Disponível em: 10.1016/j.ctrv.2017.12.005. Acesso em: mar. 2025.

OMBREGT, L. Psychogenic pain. *In*: OMBREGT, L. (editor). A System of Orthopaedic Medicine. 3. ed., **ScienceDirect**, p. e320-e326, 2013.

OSIO, M. *et al.* Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. **J Peripher Nerv Syst**, v. 11, p. 72, 2006.

OSTEEN, J.D. *et al.* Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective NaV1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. **Pain Therapy**, v. 14, n. 2, p. 655-674, abr 2025. DOI 10.1007/s40122-024-00697-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39775738/>. Acesso em: 20 jun. 2025

OUANOUNOU, A.; GOLDBERG, M.; HAAS, D.A. Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. **Journal of Canadian Dental Association**, jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513209/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

PALAT, G.; CHARY, S. Practical guide for using methadone in pain and palliative care practice. **Indian Journal of Palliative Care**, v. 24, pp. S21-29, 2018.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature Review Neurosciences**, v. 14, n. 8, p. 383-400, 2013.

PAOLUCCI, T. *et al.* Mesotherapy in the treatment of musculoskeletal pain in rehabilitation: the state of the art. **Journal of Pain Research**, v. 30, n. 12, p. 2391-2401, jul. 2019. DOI 10.2147/JPR.S209610. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6679691/>. Acesso em 30 jul 2025.

PARK, E.E. *et al.* Initiation of Pregabalin vs Gabapentin and Development of Heart Failure. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 8, e2524451, ago. 2025. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2025.24451. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2837132>. Acesso em: 11 mar. 2025

PARKER, R.; STEIN, D.J.; JELSMA, J. Pain in people living with HIV/AIDS: a systematic review. **Journal of the International AIDS Society**, v. 17, fev. 2014. Doi: 10.7448/IAS.17.1.18719. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560338/>. Acesso em: mar. 2025.

PATEL, M. *et al.* The Effects and Mechanisms of Phytochemicals on Pain Management and Analgesic. **Nutrients**, MDPI, n. 17, v. 4, 633, fev. 2025. DOI 10.3390/nu17040633. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40004962/>. Acesso em 27 jul. 2025.

PATIENT GLOBAL IMPRESSIONS SCALE. **Change, improvement, severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S)**. Mapi Research Trust. National Institute of Mental Health (NIMH). Disponível em: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>. Acesso em: 21 abr. 2025.

PATTERSON, A.L. *et al.* Smoking Cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. **The Journal of Pain**, Chicago, v. 13, n. 3, p. 285-92, mar. 2012. Doi: 10.1016/j.jpain.2011.11.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590011009084>. Acesso em: fev. 2025.

PEECHAKARA, B.V. *et al.* Codeine. **STATPEARLS**. Treasure Island (FL), Fev. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>. Acesso em: 14 set. 2024.

PEREIRA, F.M.; LAGES, G.R.C. Fisiopatologia da dor. *In*: CASTILHO, R.K. *et al.* **Tratado de cuidados paliativos – ANCP**. São Paulo: Atheneu, 2025. No prelo.

PEREIRA, L.V. *et al.* Intensidade da dor em idosos institucionalizados: comparação entre as escalas numérica e de descritores verbais. **Rev Esc Enferm USP**, v. 49, n. 5, p. 804-10, 2015.

PERGOLIZZI, J.V.; LeQUANG, J.A. Reappraising the use of benzodiazepines in chronic pain patients. **Postgraduate Medicine**, Taylor & Francis online, Abingdon-on-Thames v. 132, n. 53, p. 10-12, 2020. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/00325481.2020.1725352?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 02 fev 2025.

PHILLIPS, T.J.C. *et al.* Pharmacological treatment of painful hiv-associated sensory neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e14433, 2010.

PONTIN, J.C.B. *et al.* Efeitos positivos de um programa de educação em dor em pacientes com dor crônica: estudo observacional. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 130-5, abr-jun. 2021. Doi: 10.5935/2595-0118.20210026. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/wdpqyzsw4N65qrpGgJmspGG/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: mar 2025.

PORTENOY, R.K.; MEHTA, Z.; AHMED, E. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. **UpToDate**, 2016.

PREGO-DOMÍNGUEZ, J. *et al.* Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. **Rheumatology**, v. 00, p. 1-15, 2020. Doi: 10.1093/rheumatology/keaa758. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276382/>. Acesso em: mar 2025.

QUERSHI, S. Drug Interactions and Antiretroviral Therapy (ART). **Medscape**, 2022. Disponível em: https://emedicine.medscape.com/article/2039809-overview?icd=ssl_login_success_221111. Acesso em: 11 de novembro de 2022.

RADIANSYAH, R.S.; HADI, D.W. Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: current status and future perspective. **Kor J Pain**, v. 36, n. 4, p. 408-424, out. 2023. Doi: 10.3344/kjp.23220. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37752663/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

RADVANSKY, B.M. *et al.* Ketamine-a narrative review of its uses in medicine. **Am J Ther**, v. 23, p. e1414–e1426, 2016.

RAICHER, I. *et al.* Investigation of nerve fibers in the skin by biopsy: technical aspects, indications, and contribution to diagnosis of small-fiber neuropathy. **Einstein**, Sao Paulo, v. 20, p. 1-7, 2022.

RAJA, S.N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-82, 2020.

RAPHAEL, J. *et al.* Cancer pain: Part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: A perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. Palliative Care Section. **Pain Med**, v. 11, p. 742-64, 2010.

REESE, J.B. *et al.* Pain and Functioning of rheumatoid arthritis patients based on marital status: Is a distressed marriage preferable to no marriage? **The J Pain**, v. 11, n. 10, p. 958-964, out. 2010. Doi: 10.1016/j.jpain.2010.01.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20418185/>. Acesso em: mar. 2025.

RICHARD, M.J.; DRIBAN, J.B.; MCALINDON, T.E. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. **Osteoarth Cart**, v. 31, p. 458-466, abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36414224/>. Acesso em: abr. 2025.

ROCHA, A.P C. *et al.* Dor: Aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Rev Bras Anesthesiol**, Rio de Janeiro, n. 57, v. 1, p. 94-105, fev. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/6MtJvgjXNzZqzRgY4x9WXGB/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 7 fev. 2025.

ROSEN, I.M. *et al.* Chronic opioid therapy and sleep: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. **J Clin Sleep Med**, v. 15, n. 11, p. 1671-73, 2019.

ROSENQUIST, E.W.K.; ARONSON, M.D.; CROWLEY, M. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. **UpToDate**, Waltham, 2017.

ROULET, L. *et al.* Tapentadol versus tramadol: A narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients. **Drugs**, v. 81, p. 1257-72, 2021.

RUGNATH, R. *et al.* A literature review: the mechanisms and treatment of neuropathic pain: A brief discussion. **Biomedicines**, v. 12, n. 1, p. 204, jan. 2024. DOI 10.3390/biomedicines12010204. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10812949/>. Acesso em: 18 mar. 2025.

RUSSIN, N.H.; KOSKAN, A.M.; MANSON, L. Integrative Treatment Strategies for Chronic Back Pain: A Literature Review with Clinical Recommendations. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, MDPI, v. 22, n. 2, fev. 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/22/2/289>. Acesso em: 28 jul. 2025.

SANAL-TOPRAK, C. *et al.* Does the presence of neuropathic pain affect the outcomes of the interlaminar epidural steroid injection for cervical disc herniation? **Medicine**, v. 100, n. 9, p. e25012, 2021.

SANTIAGO, B.V.M. *et al.* Prevalence of chronic pain in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Clinics**, São Paulo, v. 78, p. 1-8, abr. 2023. Doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37201302/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

SANTOS, J.G. *et al.* Translation to portuguese and validation of the douleur neuropathique 4 questionnaire. **The Journal of Pain**, v. 11, n. 5, pp 484-90, 2010.

SANTOS, M. *et al.* Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a saturation study. **Medical Decision Making Journal**, v.36, n. 2, p. 253-62, 2016.

SANTOS, M.; MONTEIRO, A.L.; SANTOS, B. EQ-5D Brazilian population norms. **Health and Quality of Life Outcomes**, n. 19, 2021. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>.

SANTOS, S.P.; MCLEAN, J.; RADER, L. Physical Medicine Rehabilitation Approach to Pain. **The Medical Clinics of North America**, Elsevier Saunders, v. 91, n. 1, p. 57-95, jan. 2007. DOI 10.1016/j.mcna.2006.10.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17164105/>. Acesso em 01 ago. 2025.

SARZI-PUTTINI, R. *et al.* Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 645-660, nov. 2020. Doi: 10.1038/s41584-020-00506-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024295/>. Acesso em: 10 abr 2025.

SCARPINI, E. *et al.* Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV+ patients. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 2, n. 3, p. 250-2, 1997.

SCHIFITTO, G. *et al.* A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy. **Journal of Neurovirology**, v. 12, n. 4, p. 328-31, 2006.

SCHIFITTO, G. *et al.* Dana Consortium On The Therapy Of Hiv Dementia And Related Cognitive Disorders. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. **Neurology**, v. 58, n. 12, p. 1764-8, 2002.

SCHMID, A.A. *et al.* Yoga improves occupational performance, depression, and daily activities for people with chronic pain. **Work**, v. 63, p. 181-189, 2019. Doi: 10.3233/WOR-192919. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31156199/>. Acesso em: mar 2025.

SCHUG, S.A. *et al.* **Acute pain management**: scientific evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 5. ed., 2020. Disponível em: https://airr.anzca.edu.au/anzcacrisjspui/bitstream/11055/1071/1/APMSE5_2020.pdf. Acesso em: 13 abr. 2025.

SCHWARTZMAN, R.J. *et al.* Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. **Pain**, v. 147, p. 107–115, 2009.

SCOTT, W. *et al.* A qualitative study of the experience and impact of neuropathic pain in people living with HIV. **Pain**, v. 161, n. 5, p. 970-978, maio 2020. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001783. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855944/>. Acesso em 09 jul. 2025.

SEAMAN, D.R. An Anti-inflammatory Diet For Pain Patients. **Practical Pain Management**, v. 12, n. 10, 2012. Disponível em: <https://www.medcentral.com/pain/chronic/anti-inflammatory-diet-pain-patients>. Acesso em 15 abr. 2025.

SERGIPE. Secretaria de Estado do Governo. **Mais de 70% da população brasileira usa remédio sem prescrição médica**, jun. 2017. Disponível em: <https://saude.se.gov.br/mais-de-70-da-populacao-brasileira-usa-remedio-sem-prescricao-medica/>. Acesso em: mar. 2025.

SERVOSS, J.C. *et al.* Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the Adults AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 3, p. 320-3, 2006.

SESSLE, B.J. Unrelived pain: A crisis. **Journal of Pain Research and Management**, v. 16, n. 6, p. 416-20, 2011.

SHAHEED, C.A. *et al.* The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. **Medical Journal of Australia**, v. 214, n. 7, p. 324-331, abr. 2021. Doi: 10.5694/mja2.50992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33786837/>. Acesso em: 13 abr. 2025.

SHLAY, J.C. *et al.* Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. **JAMA**, v. 280, p. 1590, 1998.

SIGTERMANS, M.J. *et al.* Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. **Pain**, v. 145, n. 3, p. 304-311, 2009.

SILVEBERG, M.J. *et al.* Age and racial / ethnic differences in the prevalence of reported symptoms in HIV-infected persons on antiretroviral therapy. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 38, n. 2, p. 197-207, 2009.

SIMIC, K.; SAVIC, B.; KNEZEVIC, N.N. Pain catastrophizing: how far have we come. **Neurology International**, MDPI, v. 16, p. 483-501, abr. 2024.

SIMPSON, D.M. *et al.* A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. **Neurology**, v. 54, p. 2115-9, 2000.

SIMPSON, D.M. *et al.* HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors. **Neurology**, v. 66, n. 11, p. 1679-87, 2006.

SIMPSON, D.M. *et al.* Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. **Neurology**, v. 60, n. 9, p. 1508-14, 2003.

SIMPSON, D.M.; OLNEY, R.K. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. **Neurologic Clinics**, v. 10, n. 3, p. 685-711, 1992.

SIMPSON, D.M.; TAGLIATI, N. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 9, p. 153-61, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7749792/>. Acesso em: 12 fev. 2019.

SINGH, S. *et al.* Post-herpetic neuralgia: A review of current management strategies. **Indian Journal of Pain**, v. 27, n. 1, p. 12-21, 2013.

SINNER, B.; GRAF, B.M. Ketamine. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 182, p. 313–333, 2008.

SIQUEIRA, J.L.D. **Adaptação brasileira de um programa interdisciplinar de reabilitação em dor baseado em ACT**: terapia de aceitação e compromisso. Dissertação (Mestrado em Medicina) - São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2018. 49 p.

SIRACUSA, R. *et al.* Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, abr. 2021. Doi: 10.3390/ijms22083891. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918736/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

SKOLASKY, R.L. *et al.* Antiretroviral use and other risks for HIV-associated neuropathies in an international cohort. **Neurology**, v. 66, p. 867-873, 2006.

SLEIGH, J. *et al.* Ketamine-more mechanisms of action than just NMDA blockade. **Trends in Anaesthesia and Critical Care**, v. 4, p. 76–81, 2014.

SMITH, A.G. *et al.* Clinical Trials, Potential Mechanisms, and Adverse Effects of Arnica as an Adjunct Medication for Pain Management. **Medicines (Basel)**, v. 8, n. 10, p. 1-8, out. 2021. DOI 10.3390/medicines8100058. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34677487/>. Acesso em: 29 jul. 2025.

SMITH, H.S.; BRACHEN, D.; SMITH, J.M. Pharmacotherapy for fibromyalgia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 2, n. 17, p. 1-14, mar. 2011. Doi: 10.3389/fphar.2011.00017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3131797/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

SMITH, H.S.; PAPPAGALLO, M. Essential pain pharmacology. The Prescriber's Guide. Cambridge, **Medicine**, 2012.

SMOKEFREEVET. **Smoking and the management of chronic health conditions.** Disponível em: <https://veterans.smokefree.gov/reasons-quit/smoking-chronic-health-conditions>. Acesso em: 18 fev. 2025.

SO YT. *et al.* Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. **Archives of Neurology**, v. 45, p. 945, 1988.

SOLIMAN, N. *et al.* Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 24, n. 5, p. 413-428, 2025. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2825%2900068-7>. Acesso em: 08 jun. 2025.

SONG, I. Effect of carbamazepine on dolutegravir pharmacokinetics and dosing recommendation. **European Journal of Pharmacology**, v. 72, p. 665-670, 2016.

SPRENGEL, M.L. *et al.* Biofield Therapies Clinical Research Landscape: A Scoping Review and Interactive Evidence Map. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, v. 31, n. 5, mai. 2025 Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/epub/10.1089/jicm.2024.0773>. Acesso em: 30 jul. 2025.

SULKOWSKI, M.S. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. **Clinical Infectious Disease**, v. 38, Suppl 2, p. 90-7, 2004.

SULLIVAN, M.D.; BALLANTYNE, J.C. The right to pain relief. it's origins in end-of-life care and extension to chronic pain care. **The Clinical Journal of Pain**, v. 38, n. 1, p. 58-63, 2022.

SUMITANI, M. *et al.* Executive summary of the clinical guidelines of pharmacotherapy for neuropathic pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. **Journal of Anaesthesia**, n. 32, p. 463-78, 2018.

SURI, H.; AILANI, J. Cluster headache: A review and update in treatment. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 21, n. 7, p. 31, 2021.

SURYANA, K.; SUHARSONO, H.; JOENPUTRI, N. Factors associated with quality of life among people living with HIV/AIDS on highly active anti retroviral therapy: A cross-sectional study. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, v. 12, n. 9, p. 36-40, 2020.

SUTER, M.; PERRUCHOUD, C. Physiopathologie et mécanismes de la douleur. *In*: PERRUCHOUD, C.; ALBRECHT, A.; MORET, V. **Manuel Pratique d'algologie. Prise en charge de la douleur chronique.** Issy-les-Molineaux, Elsevier; 2017. 7-14p.

SWARM, R.A. *et al.* Adult cancer pain. Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**,

v. 17, n. 8, p. 977-1007, ago. 2019. DOI 10.6004/jnccn.2019.0038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390582/>. Acesso em: 20 nov 2021.

TAGLIATI, M. *et al.* Peripheral nerves function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. **Archives of Neurology**, v. 56, n. 1, p. 84-9, jan. 1999. DOI 10.1001/archneur.56.1.84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9923765/>. Acesso em: 15 mar 2019.

TAN, H. *et al.* Neurosurgical Ablation for Pain: A Technology Review. **World Neurosurgery**, Elsevier, v. 170, p. 114-122, fev. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875022015996>. Acesso em 01 ago. 2025.

TAUBEN, D.; STACEY, B.R. **Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults**. UpToDate, out. 2024. Acesso em 01 ago. 2025.

TAYLOR, K.P.; SINGH, K.; GOYAL, A. **Statpearls**. Fentanyl Transdermal. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555968/>. Acesso em: 16 de março de 2024.

TEIXEIRA, L. S. L. *et al.* Prevalence of smoking and associated factors in people living with HIV undergoing treatment. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, n. 108, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2020.v54/108/en>. Acesso em: 05 jan. 2025.

TEVA FARMACÊUTICA Ltda. Fentora® (citrate de fentanila). **Bula do profissional de saúde**. Disponível em: https://buladeremedio.net/teva_farmaceutica Ltda/0/fentora/paciente. Acesso em: 11 de junho de 2023.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. **The Lancet**, v. 372, p. 293-299, 2008.

TREEDE, R.D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003-1007, 2015.

TREEDE, R.D. *et al.* **Chronic pain as a symptom or a disease**: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). **Pain**, v. 160, p. 19-27, 2019.

TREEDE, R.D. *et al.* Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v. 70, p. 1630-5, 2008.

TSAO, J.; DOBALIAN, A.; STEIN, J. Illness burden mediates the relationship between pain and illicit drug use in persons living with HIV. **Pain**, v. 119, p. 124-132, 2005.

TURK, D.C. *et al.* Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: An IMMPACT survey of people with pain. **Pain**, v. 137, p. 276-285, out. 2008.

TZSCHENTKE, T.M. Pharmacology of bisphosphonates in pain. **British Pharmacological Society**, Wiley Online Library, v. 178, p. 1973-1994, 2021. DOI10.1111/bph.14799. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.14799>. Acesso em: 7 ago. 2025.

UMANE. **Sinal de alerta:** consumo de álcool no Brasil em alto patamar há mais de uma década. Fev. 2024. Disponível em: <https://biblioteca.observatoriosaudefublica.com.br/blog/consumo-alcool-no-brasil-em-alto-patamar-ha-mais-de10-anos/>. Acesso em: mar. 2025.

UNAIDS. JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV AND AIDS. WORLD AIDS Day 2015. **On the fast-track to end AIDS by 2030:** Focus on Location and Population, 2015.

USTIANOWSKA, K. *et al.* The role of the human microbiome in the pathogenesis of pain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9659276/>. Acesso em: 17 de agosto de 2024.

VALCOUR, V. *et al.* Acetyl-L-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated neuropathy in HIV infection. **HIV Medicine**, v. 10, p. 103-110, 2009.

VALERA, G.G. *et al.* Adaptação cultural para o Brasil da escala Pain Assessment in Advanced Dementia – PAINAD*. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 462-468, 2014. Doi: 10.1590/S0080-623420140000300011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/wFHCjTKbxcrn37Zpjmm5Kcn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 8 set. 2024.

VAMBHEIM, S.M. *et al.* Relaxation techniques as an intervention for chronic pain: A systematic review of randomized controlled trials. **Heliyon**, v. 7, n. 8, e07837, ago. 2021. DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e07837. Disponível em: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(21\)01940-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS240584402101940X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)01940-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS240584402101940X%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 27 jul. 2025

van DEN BERG, C. *et al.* Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. **European Journal of Pain**, v. 25, p. 2009-2035, 2022. Doi: 10.1002/ejp.2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9826269/pdf/EJP-26-2009.pdf>. Acesso em: abr. 2025.

van REENEN, M.; JANSSEN, B. **EQ-5D-5L User guide. basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument.** Version 2.1. April 2015.

VARSHNEY, V. *et al.* Advances in the interventional management of neuropathic pain. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 2, p. 1-9, 2021.

VASCONCELOS, F.H.; de ARAÚJO G.C. Prevalência de dor crônica no Brasil: estudo descritivo. **Brazilian Journal of Pain**, v. 1, n. 2, p. 176-9, 2018.

VELTRONI, A. *et al.* Autoimmune hypoglycaemia caused by alpha-lipoic acid: a rare condition in Caucasian patients. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, dec. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-001>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6300856/>. Acesso em: 8 jul. 2025.

VERMA, S. *et al.* Controlling neuropathic pain in HIV. **Curent Infectious Disease Reports**, Springer, v. 6, p. 237-42, 2004.

VERMA, A. *et al.* Dorsal root ganglion stimulator-A targeted therapy for post-herpetic neuralgia: The Middle East Experience. **Pain Practice**, v. 24, n. 3, p. 567-72, 2024.

VERMA, S.; ESTANISLAO, L.; SIMPSON, D. HIV-associated neuropathic pain: Epidemiology, pathophysiology and management. **CNS Drugs**, v. 19, n. 4, p. 325-34, 2005.

VERMA, S.; KAPLOWITZ, N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*, v. 58, p. 1555-64, 2009.

VERRIER, P. Docteur, ce n'est pas dans ma tête, j'ai vraiment mal". La douleur chronique. Formation Continue. **Le Médecin du Québec**, v. 38, n. 6, p. 53-60, 2003.

VIANA, M.D.M. *et al.* Alpha-lipoic acid as an antioxidant strategy for managing neuropathic pain. **Antioxidants**, MDPI, v. 11, n. 12, dez. 2022. Doi: 10.3390/antiox11122420. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9774895/>. Acesso em: 28 jun. 2025.

VIEIRA, E.B.M. *et al.* Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 8, p. 1459-67, ago. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000800005>. Acesso em: fev. 2025.

VIVEY, M. Steroids as pain relief adjuvants. **Canadian Family Physician**, v. 56, n. 12; p. 1295-1297, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156893/>. Acesso em: abr. 2025.

VOUTE, M.; MOREL, V.; PICKERING, G. Topical lidocaine for chronic pain treatment. **Drug Design, Development and Therapy**, Dove Medical Press, v. 15, p. 4091-4103, 2021.

VWAIRE, J. *et al.* Ketamine in acute and chronic pain management. **StatPearls**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539824/>. Acesso em: 29 set. 2024.

WANNMACHER, L. Paracetamol *versus* dipirona: como mensurar o risco? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. **Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde – Brasil**, Brasília, v. 2, n. 5, p. 1-6, abr.

2005. Disponível em: <https://normas-abnt.espm.br/index.php?title=Artigo>. Acesso em: 06 set. 2024.

WELSCH, P. *et al.* Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina para o tratamento da fibromialgia. COCHRANE. **Cochrane Library**. St Albans House: Wiley, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010292.pub2/full/pt>. Acesso em: 1º abr. 2025. Base de dados.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Pain Relief. **World Health Organization**, Office of Publications, Geneva, 1986. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43944/1/9241561009_eng.pdf. Acesso em: fev. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. **World Health Organization**, Geneva, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>. Acesso em: mar. 2025.

WIFFEN, P.J. *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 6, p. CD007938, 2020. Doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.

WIFFEN, P.J. *et al.* Topiramate for treating neuropathic pain or fibromyalgia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. CD008314, ago. 2013. Doi: 10.1002/14651858. <https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD008314.pub3>.

WIT, F.W.N.M. *et al.* Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. **The Journal of Infectious Disease**, v. 186, p. 23-31, 2002.

WOOLF, C.J.; MAX, M.B. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. **Anesthesiology**, v. 95, p. 241-9, 2001.

WORKSAFEBC. Vitamin C for complex regional pain syndrome prophylaxis. **British Columbia Medical Journal**, v. 61, n 9, p. 349, nov. 2019. Disponível em: https://bcmj.org/sites/default/files/BCMJ_Vol61_No9_worksafe.pdf. Acesso em: 7 ago. 2025

WREN, A.A. *et al.* Yoga for persistent pain: New findings and directions for an ancient practice. **Pain**, v. 152, n. 3, p. 477-480, mar. 2011. Doi: 10.1016/j.pain.2010.11.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247696/>. Acesso em: mar. 2025.

WU, A.W. *et al.* Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies. **Health Qual Life Outcomes**, v. 11, n . 42, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602001/>. Acesso em: out. 2024.

WULFF, E.A.; WANG, A.K.; SIMPSON, D.M. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. **Drugs**, v. 59, n. 6, p. 1251-60, Jun. 2000.

YANG, J. *et al.* The modified WHO analgesic ladder: Is it appropriate for chronic non-cancer pain? **Journal of Pain Resesarch**, v. 13, p. 411-417, 2020. Doi: 10.2147/JPR.S244173. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7038776/>. Acesso em: 18 mar. 2025.

YIFEI, L.; CHULIN, Q; MEI, Y. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 22, n. 3, p. 263-271, 2016.

YOULE, M.; OSIO, M.; ALCAR Study Group. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. **HIV Medicene**, Wiley Online Library, v. 8, p. 241-50, 2007.

ZAJACZKOWSKA, R. *et al.* Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, nov. 2019. Doi: 10.3390/ijms20236047. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6928918/>. Acesso em: abr. de 2025.

ZHOU, H.Y.; CHEN, S.R.; PAN, H.L. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 4, n. 3, p. 379–388, maio 2011.

ZHOU, M. *et al.* Oxcarbazepine for neuropathic pain. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2017; 12:CD007963. DOI 10.1002/14651858.CD007963.pub3. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6486101/>. Acesso em: 03 mai 2019.

ZIEGLER, D. *et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. **Diabetes Care**, v. 28, n. 11, p. 2365-70, nov. 2006. Doi 10.2337/dc06-1216. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065669/>. Acesso em: 8 jul. 2025.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA
(De acordo com o item IV da Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sobre Pesquisa envolvendo seres humanos)

TÍTULO DO ESTUDO: PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV: Estudo transversal em pacientes ambulatoriais de um centro universitário de referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Prezado paciente,

Vimos por meio deste solicitar a sua autorização para participação na pesquisa 'PREVALÊNCIA DE DOR CRÔNICA EM PACIENTES QUE VIVEM COM HIV: Estudo transversal em pacientes ambulatoriais de um centro universitário de referência no tratamento do HIV em Belo Horizonte.' A infecção pelo HIV, e a consequente síndrome da imunodeficiência adquirida, é uma das doenças mais devastadoras que a humanidade já deparou. Com o aprimoramento da terapia antirretroviral e com a melhoria do acesso desses pacientes com HIV aos serviços médicos nas duas últimas décadas, nota-se uma substancial mudança positiva na demografia dos pacientes infectados pelo HIV passando a ser atualmente considerada uma doença crônica (VERMA et al, 2005). A dor crônica é causa de grande sofrimento para o paciente e seus familiares com graves repercussões físicas, psíquicas e sociais. Pacientes infectados pelo HIV apresentam múltiplas condições relacionadas à infecção, aumentando o risco de desordens dolorosas. A prevalência estimada de dor nesses pacientes varia de 30 a 90%.

OBJETIVOS DO ESTUDO: Avaliar a prevalência de dor crônica e depressão em pacientes vivendo com HIV / AIDS e a mensuração de qualidade de vida relacionada a saúde.

PROCEDIMENTOS: Ao concordar em participar do estudo, o paciente será questionado quanto a alguns dados demográficos, sobre a infecção pelo HIV, hábitos e outras doenças como, por exemplo, data de nascimento, escolaridade, estado civil, renda familiar, possível forma de infecção pelo HIV, data do diagnóstico, tabagismo, uso de álcool, presença de dor crônica, dentre outros. Serão utilizados alguns questionários breves para avaliação de dor crônica, quando presente, triagem para depressão, dependência de álcool e avaliação de qualidade de vida. Serão coletados ainda alguns dados em prontuário como, por exemplo, medicamentos antirretrovirais em uso e já utilizados, valores da carga viral e do LT-CD4. O tempo estimado para pesquisa é de 30 minutos e a mesma será realizada ao término da consulta médica eletiva.

CONFIDENCIABILIDADE: Toda a informação obtida é considerada CONFIDENCIAL e a identificação do participante será mantida como informação sigilosa. O risco de quebra de confidencialidade de dados é mínimo uma vez que os questionários de pesquisa contendo dados anonimizados serão armazenados em arquivos seguros em sala destinada (167), de acesso restrito da faculdade de medicina sob a responsabilidade dos pesquisadores. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: O risco durante a avaliação é o de constrangimento ou desconforto com alguma pergunta. Para minimizar esses riscos, a entrevista será realizada, em ambiente reservado, para todos os pacientes pelo mesmo pesquisador que será também o médico a atender o paciente na consulta. As expectativas de danos e riscos são mínimas e, caso ocorra, o participante será atendido pela equipe com cuidados integrados, cabendo indenização. A expectativa é de benefício coletivo às pessoas que vivem com HIV com a discussão de dados levantados neste estudo, gerando propostas quanto a necessidade de um adequado manejo da dor, depressão e medidas para melhoria de qualidade de vida. A recusa em participar do projeto não implica em prejuízo ou penalização em relação ao tratamento do paciente.

DUVIDAS: EM caso de dúvida, o senhor (a) poderá comunicar com Gustavo Lages e Prof. Dr. Fernando Antônio Botoni, mestrando e professor da Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, no. 190 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/ MG. Telefone: (31) 99983-4062. E-mail: grcostalages@gmail.com. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592.

CONSENTIMENTO: Sei que minha participação é totalmente voluntária, não havendo pagamento ou ressarcimento de eventuais custos por ela gerados e, que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente da minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido neste documento.

Assinatura do paciente.

Gustavo R Costa Lages
Mestrando do programa de Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto da FM UFMG

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Av. Antônio Carlos no. 6627, CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2o. Andar, sala 2005, Belo Horizonte - MG. 34094592.

Apêndice B – Questionário estruturado de coleta de dados

ESTUDO DOR NEUROPÁTICA NO PACIENTE HIV

Data ____/____/____

Iniciais |__|__|__|__|__|__|

Número no estudo |__|__|__|

1. IDENTIFICAÇÃO	
1- Iniciais paciente:	
2- Data de nascimento (dd/mm/aa):	__ __ / __ __ / __ __
3- Sexo: 1- Feminino 2- Masculino	__
4- Escolaridade: 1. Analfabeto 2. 1ª à 4ª série incompleta do ensino fundamental (EF) (1 a 3 anos de estudo) 3. 4ª série completa do EF (8 anos de estudo ou 1º grau completo) 4. 5ª a 8ª série incompleta do EF (5 a 7 anos de estudo) 5. Ensino fundamental completo (8 anos de estudo ou 1º grau completo) 6. Ensino médio incompleto (9 a 10 anos de estudo ou 2º grau incompleto) 7. Ensino médio completo (11 anos de estudo ou 2º grau completo) 8. Educação superior incompleta (12 a 14 anos de estudo ou 3º/superior incompl.) 9. Educação superior completa (15 ou mais anos de estudo ou 3º/superior compl.) 10. Ignorado/sem informação	__ __
5- Residência 1-BH 2-Região metropolitana 3-Outras cidades	__
6- Renda familiar:	
7- Ocupação: 1- Do lar 2- Aposentado / pensionista 3- Desempregado 4- Ocupação geradora de renda	__
8- Estado civil atual: 1- Solteiro 2- Casado 3- Desquitado, divorciado ou separado 4-Viúvo	__
9- Raça: 1- Amarela 2- Branca 3- Negra 4- Parda	__
2. DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV	
10- Data do diagnóstico de HIV (dd/mm/aa)	__ __ / __ __ / __ __
11- Provável forma de infecção: (marcar a de maior risco = 3>1>4>2) 1. Relação homo/bissexual 2. Relação heterossexual 3. Usuário de drogas endovenosas 4. Hemotransfusão 5. Outro, especificar: _____ 6. Ignorado	__
12- Tratamento atual:	
13- Tratamentos anteriores:	
14- Carga viral atual:	
15- Carga viral antes do tratamento:	
16- CD4 atual (% e absoluto):	
17- CD4 antes do tratamento:	
18- Histórico do controle da infecção:	
3. HISTÓRIA CLÍNICA ATUAL	
19- Doenças associadas ao HIV? 1 – Sim 2 – Não Se sim especifique: _____	__
20- Outra(s) intercorrências clínicas (últimos 6 meses): 1 – Sim 2 – Não Se sim especifique: _____	__

4. HISTÓRIA PRÉVIA/ FATORES DE RISCO	
21- Tabagismo: 1-Sim: 1.1 Fuma há quantos anos? __ __ 1.2 Número de cigarros/dia. __ __ 2- Não (nunca fumou) 3- Fumou no passado: 3.1 Fumou durante quantos anos? __ __ 3.2 Interrompeu o fumo há quantos anos? __ __ 3.3 Fumava quantos cigarros/dia? __ __	__ __ __ __ __ __ __
22- Faz uso de bebida alcoólica? 1- Sim 2- Não Se sim, aplicar o questionário CAGE _____ 22.1 Dependência de álcool? () Sim () Não	__
23- Paciente com doença definidora de AIDS? 1- Sim 2- Não Se sim, quais?	__
24- HCV? 1- Sim 2- Não Se sim, em tratamento? 1- Sim 2- Não, qual?	__ __
25- HBV? 1- Sim 2- Não Se sim, em tratamento? 1- Sim 2- Não, qual?	__ __
26- Tem comorbidades? 1- Sim 2- Não Se sim, quais? Se DM: data do diagnóstico: ____/____/____ Última glico-hemoglobina: Em tratamento? 1-Sim 2- Não, se sim, quais?	__
5. EXAME FÍSICO	
27- Dados antropométricos: Peso: _____ kg Altura: _____ cm Dados vitais: PA _____ / _____ IMC _____	
6. INVENTÁRIO BREVE DE DOR	
28- 28.1) Queixa de dor crônica? a)- Sim b)- Não Se sim, seguir com o inventário breve de dor. 28.2) Diagrama de dor _____ 28.3 a) Pior dor nas últimas 24 h ____ () Leve 1 a 3 () Moderada 4 a 7 () Intensa 8 a 10 28.3 b) Dor mais fraca nas últimas 24 h ____ () Leve 1 a 3 () Moderada 4 a 7 () Intensa 8 a 10 28.3 c) Média de dor ____ () Leve 1 a 3 () Moderada 4 a 7 () Intensa 8 a 10 28.3 d) Dor agora ____ () Leve 1 a 3 () Moderada 4 a 7 () Intensa 8 a 10	__
29- Faz uso regular para o tratamento de dor crônica de: 1- Analgésico simples (dipirona e paracetamol) 2- AINE 3- Opioide fraco. 4- Opioide forte 5- Relaxante muscular 6- Corticoide IM (>6x/ano) 7- ADT 8- ISRSN 9- Gabapentinoide 10- Carbamazepina 11- Oxcarbazepina 12- Topiramato 13- Ac. Valproico 14- Lamotrigina	
30- Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora com o tratamento (0 a 100%)?	
31- Impacto da dor (0 a 10): 31.1 – Atividade geral 31.2 – Humor 31.3 – Habilidade de caminhar 31.4 – Trabalho 31.5 - Relacionamento com outras pessoas 31.6 – Sono 31.7 – Forma de apreciar a vida	
32- Dor neuropática? a) Sim b) Não DN4 _____	
33- Depressão ? a) Sim b) Não Escala de depressão de Goldberg _____	
34- Avaliação da qualidade de vida: Euroqol 5D-3L _____	
35- Você já fez queixa de dor para o seu médico infectologista? 1- Sim 2- Não Se sim, o que foi feito?	__

CAGE – Questionário de avaliação de alcoolismo

Questionário para diagnóstico de dor neuropática – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

Entrevista do paciente

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sensação de frio dolorosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Choque elétrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Aflietada e agulhada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Adormecimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Coceira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exame do paciente

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Hipoestesia a picada de agulha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Escore

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor nociceptiva () Dor neuropática

Alguma vez (a) sr(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?	Percepção subjetiva do sujeito que seu beber está inadequado
As pessoas (a) aborrecem porque criticam (ou censuram) o seu modo de beber?	Percepção negativa de terceiros sobre o beber do(a) entrevistado(a)
(A) sr(a) se sente culpado(a) pela maneira como costuma beber?	Percepção subjetiva do sujeito que seu beber está inadequado
(A) sr(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	Indícios de dependência física

Teste de 2 questões¹¹

- 1) Durante o último mês você se sentiu incomodado por estar para baixo, deprimido ou sem esperança?
- 2) Durante o último mês você se sentiu incomodado por ter pouco interesse ou prazer para fazer as coisas?

Sim para as 2 questões: Sensibilidade= 96%, Especificidade=57%

Escala de Goldberg para detecção de depressão¹¹

- 1) Você vem tendo pouca energia?
- 2) Você vem tendo perda de interesses?
- 3) Você vem tendo perda de confiança em você mesmo?
- 4) Você tem sentido sem esperança?
- (Se sim para qualquer uma, continue...)
- 5) Você vem tendo dificuldade para concentrar-se?
- 6) Você vem tendo perda de peso (devido a pouco apetite)?
- 7) Você tem acordado cedo?
- 8) Você vem se sentindo mais devagar?
- 9) Você tende a se sentir pior de manhã?

Sim para 3 ou mais: Sensibilidade: 85%, Especificidade: 90%

Escala de Goldberg para avaliação de depressão

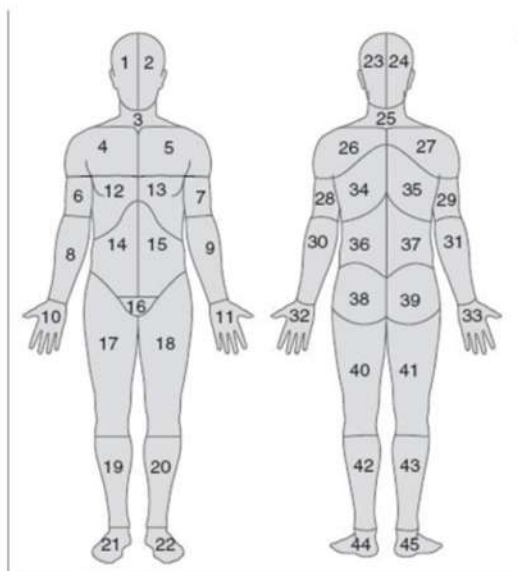
ESTUDO DOR NEUROPATICA NO PACIENTE HIV

Data ___/___/___

Iniciais _____

Número no estudo _____

DIAGRAMA CORPORAL DA DOR



SISTEMA DESCRITIVO - EQ-5D

A1. Mobilidade

- 1. Não tenho problemas em andar
- 2. Tenho alguns problemas em andar
- 3. Estou limitado a ficar na cama

A1

A2. Cuidados pessoais

- 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho

A2

A3. Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

A3

A4. Dor/Mal-estar

- 1. Não tenho dores ou mal-estar
- 2. Tenho dores ou mal-estar moderados
- 3. Tenho dores ou mal-estar extremos

A4

A5. Ansiedade/Depressão

- 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

A5

A melhor saúde que você pode imaginar

1. Nós gostaríamos de saber como está sua saúde HOJE.

2. Esta escala está marcada de 0 a 100.

3. 100 significa a melhor saúde que você pode imaginar.

0 significa a pior saúde que você pode imaginar.

4. Marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE.

5. Agora, por favor, anote o número que você marcou na escala na caixa abaixo.

SUA SAÚDE HOJE =

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

A pior saúde que você pode imaginar

Apêndice C - Doenças definidoras de AIDS

Infecções oportunistas bacterianas	Infecções oportunistas virais	Infecções oportunistas fúngicas e parasitárias	Neoplasias malignas	Outras afecções
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (pulmonar atípica, disseminada ou extrapulmonar)	Vírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva - LEMP)	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (pneumocistose)	Sarcoma de Kaposi	Síndrome de consumptiva pelo HIV (perda involuntária >10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (≥2 episódios por dia c/ duração ≥1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥1 mês.
Septicemia recorrente por <i>Salmonella não thyphi</i>	Vírus herpes simples úlceras mucocutâneas crônicas (>1 mês) ou visceral em qualquer localização (bronquite, pneumonite, esofagite) em pacientes >1 mês de vida	Coccidioidomicose (disseminada ou extrapulmonar)	Carcinoma do colo do útero invasivo (especialmente em mulheres jovens)	Encefalopatia pelo HIV (demência associada à infecção pelo HIV)
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (disseminado ou extrapulmonar)	Citomegalovírus - colite; - encefalite; - retinite. Exceto fígado, baço e linfonodos	Toxoplasmose cerebral em maiores de 1 mês de idade (neurotoxoplasmose)	Linfoma de Burkitt; LDGCB (imunoblástico/não Hodgkin de células B) - primário do cérebro	HIV positivo com LTCD4+ ≤ 200
Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes em < 6 anos de idade		Criptococose extrapulmonar (ex. meningite)		Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV
Pneumonia recorrente em adultos e crianças com idade ≥6 anos (≥2 episódios em 1 ano)		Criptosporidiose intestinal crônica (>1 mês)		
		Histoplasmose (disseminada extrapulmonar)		
		Candidíase esofágica, dos brônquios, traqueia ou pulmões		
		Cistoisporíase (isoporíase) intestinal crônica (>1 mês)		
		Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)		
		Leishmaniose atípica disseminada		

LDGCB - Linfoma difuso de grandes células B.

Fonte: Ministério da Saúde, 2018.

Apêndice D - Estadiamento clínico da AIDS segundo a OMS

Estágio Clínico	Manifestações clínicas
Estágio 1	Assintomático Linfadenopatia persistente generalizada
Estágio 2	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de peso moderada, inexplicada (<10% do peso corporal presumido ou medido) - Infecções respiratórias recorrentes (sinusite, amigdalite, otite média, faringite) - Herpes Zoster - Queilite angular - Ulceração oral recorrente - Erupção papular prurítica - Infecções fúngicas da unha - Dermatite seborreica
Estágio 3	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de peso severa, inexplicada (>10% do peso corporal presumido ou medido) - Diarreia crônica inexplicada com mais de 1 mês de duração - Candidíase oral persistente - Leucoplasia pilosa oral - Tuberculose pulmonar - Infecções bacterianas graves (pneumonia, empiema, piomiosite, infecção óssea ou articular, meningite, bacteremia) - Gengivite ulcerativa necrosante aguda (GUNA), gengivites ou periodontite. - Anemia inexplicada (< 8 mg/dL), neutropenia (<0,5 x 10⁹/L) e/ou trombocitopenia (<50 x 10⁹/L)
Estágio 4	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome consumptiva pelo HIV - Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (pneumocistose) - Pneumonia recorrente - Infecção crônica por herpes simples (orolabial, genital ou anorretal de mais de um mês de duração ou visceral em qualquer local) - Candidíase esofágica (ou candidíase da traqueia, brônquios e pulmões) - Tuberculose extrapulmonar - Sarcoma de Kaposi - Infecção por citomegalovírus (retinite ou infecção de outros órgãos) - Toxoplasmose do sistema nervoso central - Encefalopatia pelo HIV - Criptococose extrapulmonar, incluindo meningite - Infecção miobacteriana não tuberculosa disseminada - Leucoencefalopatia multifocal progressiva - Criptosporidiose crônica - Isosporíase crônica - Micose disseminada (histoplasmose extrapulmonar, coccidioidomicose) - Linfoma (cerebral ou células-B não Hodgkin) - Cardiomiopatia ou nefropatia sintomática associada ao HIV - Sepses recorrente (incluindo <i>salmonella</i> não tifoide) - Carcinoma cervical invasivo - Leishmaniose disseminada atípica

Fonte: National Library of Medicine, 2016.

Anexo A – Questionário de avaliação de alcoolismo – CAGE

a) Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?

0 - () não 1 - () sim

* Avalia-se a percepção subjetiva do sujeito que seu beber está inadequado.

b) As pessoas o(a) aborrecem porque criticam (ou censuram) o seu modo de beber?

0 - () não 1 - () sim

* Avalia-se a percepção negativa de terceiros sobre o beber do(a) entrevistado(a).

c) O(A) sr.(a) se sente culpado(a) pela maneira como costuma beber?

0 - () não 1 - () sim

* Avalia-se a percepção subjetiva do sujeito que seu beber está inadequado.

d) O(A) sr.(a) costuma beber de manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?

0 - () não 1 - () sim

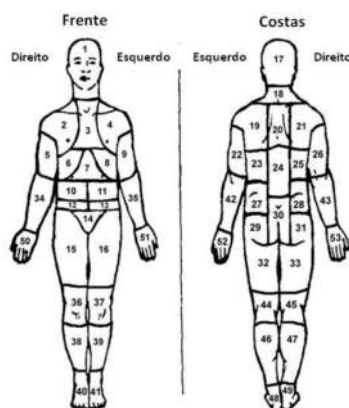
* Avalia-se início de dependência física.

Anexo B - Inventário Breve de Dor

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

1. Sim 2. Não

2) Marque sobre o diagrama, com um x, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.



3) Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média de sua dor.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor ocorre agora.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

7) Que tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade de melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações? Circule a porcentagem que melhor demonstra o alívio que você obteve.

Sem dor | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | Pior dor possível

9) Circule o número que descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

Atividade geral

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não interferiu |—————| Interferiu completamente

Humor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não interferiu |—————| Interferiu completamente

<p>Habilidade de caminhar</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Não interferiu ————— Interferiu completamente</p>
<p>Trabalho</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Não interferiu ————— Interferiu completamente</p>
<p>Relacionamento com outras pessoas</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Não interferiu ————— Interferiu completamente</p>
<p>Sono</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Não interferiu ————— Interferiu completamente</p>
<p>Habilidade para apreciar a vida</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Não interferiu ————— Interferiu completamente</p>

Fonte: Ferreira *et al.*, 2011; Siqueira, 2018.

Anexo C - Questionário para diagnóstico de dor neuropática – DN4

Questionário para diagnóstico de dor neuropática – DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

Entrevista do paciente

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1- Queimação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sensação de frio dolorosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Choque elétrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4- Formigamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Alfinetada e agulhada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Adormecimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Coceira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exame do paciente

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Hipoestesia a picada de agulha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10- Escovação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Escore

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor nociceptiva

() Dor neuropática

Anexo D - Escala de Goldberg para triagem de depressão

- 1) Você vem tendo pouca energia?
- 2) Você vem tendo perda de interesses?
- 3) Você vem tendo perda de confiança em você mesmo?
- 4) Você tem se sentido sem esperança?
→ Se sim para qualquer um, continue.
- 5) Você vem tendo dificuldade para concentrar-se?
- 6) Você vem tendo perda de peso (devido a pouco apetite)?
- 7) Você tem acordado cedo?
- 8) Você vem se sentindo mais devagar?
- 9) Você tende a se sentir pior de manhã?

Sim para 3 ou mais: sensibilidade = 85% e especificidade = 90%.

Dimensão	Nível
Mobilidade	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não tenho problema em andar. 2. Tenho alguns problemas em andar. 3. Estou limitado a ficar na cama.
Cuidados pessoais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais. 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir. 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho (a).
Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais. 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais. 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais.
Dor / mal-estar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não tenho dores ou mal-estar. 2. Tenho dores ou mal-estar moderados. 3. Tenho dores ou mal-estar extremos.
Ansiedade / depressão	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não estou ansioso (a) ou deprimido (a). 2. Estou moderadamente ansioso (a) ou deprimido (a). 3. Estou extremamente ansioso (a) ou deprimido (a).

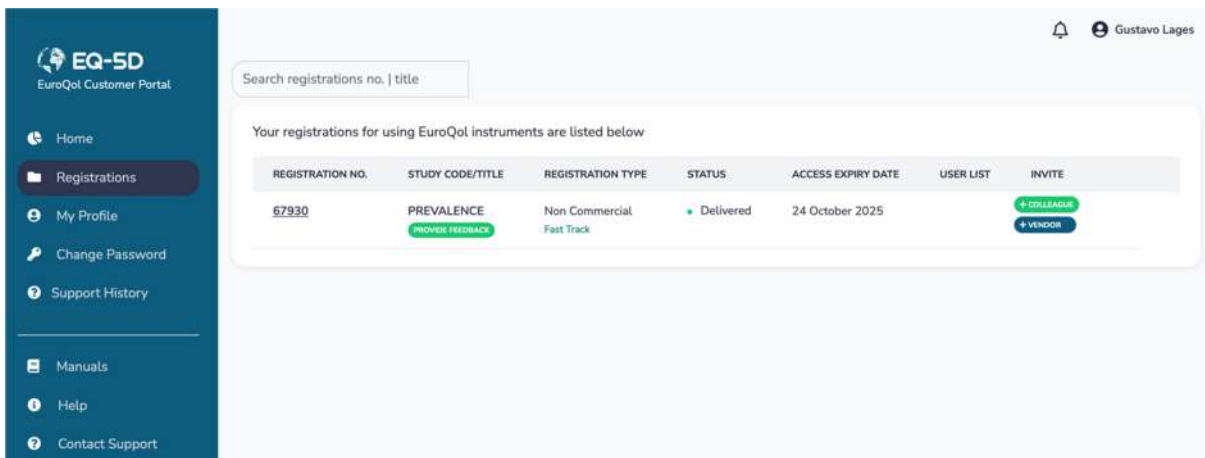
Fonte: Ferreira, Ferreira e Pereira (2013)

Anexo E – Questionário de qualidade de vida EQ-5D-3L



Fonte: Ferreira, Ferreira e Pereira (2013)

Anexo F - Permissão de uso do instrumento EQ-5D pelo grupo EUROQOL



The screenshot displays the EuroQol Customer Portal interface. On the left is a dark blue sidebar with navigation options: Home, Registrations (highlighted), My Profile, Change Password, Support History, Manuals, Help, and Contact Support. The main content area features a search bar for registrations, a notification bell, and the user name 'Gustavo Lages'. Below the search bar, a message states: 'Your registrations for using EuroQol instruments are listed below'. A table lists the registration details:

REGISTRATION NO.	STUDY CODE/TITLE	REGISTRATION TYPE	STATUS	ACCESS EXPIRY DATE	USER LIST	INVITE
67930	PREVALENCE PROVIDE FEEDBACK	Non Commercial Fast Track	Delivered	24 October 2025		+ COLLEAGUES + VENDOR