



ACESSO ABERTO

USO DE VENLAFAXINA NO TRATAMENTO DE DOR NEUROPÁTICA

Bruna Vanzeta de Lima¹, Simona Renz Baldin².**Data de Recebimento:**

10/07/2023

Data de Aceite:

25/09/2023

Data de Publicação:

26/09/2023

***Autor correspondente:**Bruna Vanzeta de Lima,
brunavanzeta01@hotmail.com**Citação:**LIMA, B. V. BALDIN, S.
R. Uso de venlafaxina no
tratamento de dor neuropática.**Revista Multidisciplinar em****Saúde**, v. 4, n. 3, 2023.<https://doi.org/10.51161/>[integrar/rem/4128](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4128)¹ Discente, Faculdade Anhanguera. R. Pres. Campos Salles, 850 - Sala 1 - Glória, Joinville - SC, 89217-100.² Docente, Life Unic Education. R. Sen. Felipe Schmidt, 159 - Centro, Joinville - SC, 89201-440.**RESUMO**

Introdução: A dor neuropática é uma patologia de difícil tratamento, caracteriza-se por ser uma dor com etiologia variada, onde ocorre uma lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, fazendo com que ocorra uma transmissão e percepção contínua de dor. Nesse contexto, o uso da venlafaxina vem sendo estudado, sendo que o fármaco é utilizado como tratamento de segunda linha para pacientes em que a terapêutica convencional não é indicada. **Objetivo:** Diante disso, o objetivo geral do trabalho foi demonstrar o uso clínico da venlafaxina no tratamento da dor neuropática. **Metodologia:** Para isso, utilizou-se como metodologia a revisão de literatura, por meio da coleta de dados em bases como Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. **Resultados e Discussão:** Os principais resultados obtidos com a pesquisa foram que a venlafaxina comparada com outros fármacos utilizados na terapêutica padronizada, como carbamazepina e pregabalina, apresentou redução da dor, porém em menor escala que a pregabalina e mesmo grau que a carbamazepina, seu mecanismo de ação não está elucidado, porém por ser um antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina acredita-se que o fármaco aumente a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica do neurônio inibitório, reduzindo a transmissão da dor. **Conclusão:** A venlafaxina demonstrou na maioria dos estudos abordados resultados positivos na diminuição da dor neuropática, mesmo apresentando potencial analgésico menor em comparação aos fármacos atualmente utilizados é uma opção para casos especiais onde a terapia convencional não é segura, podendo vir a complementar o atual Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Dor Crônica.

Palavras-chave: Dor neuropática. Tratamento. Venlafaxina.**ABSTRACT**

Introduction: Neuropathic pain is a pathology that is difficult to treat, characterized by being a pain with varied etiology, where there is an injury or dysfunction of the somatosensory system, causing a continuous transmission and perception of pain. In this context, the use of venlafaxine has been studied, and the drug is used as a second-line treatment for patients for whom conventional therapy is not indicated. **Objective:** Therefore, the general objective of this work was to demonstrate the clinical use of venlafaxine in the treatment of neuropathic pain. **Methodology:** For this, a literature review

was used as a methodology, through data collection in databases such as Scielo, Lilacs and Google Scholar. **Results and Discussion:** The main results obtained from the research were that venlafaxine compared to other drugs used in standardized therapy, such as carbamazepine and pregabalin, reduced pain, but to a lesser extent than pregabalin and the same degree as carbamazepine, its mechanism Its action has not been elucidated, however, as it is an antidepressant that inhibits the reuptake of serotonin and noradrenaline, it is believed that the drug increases the concentration of these neurotransmitters in the synaptic cleft of the inhibitory neuron, reducing pain transmission. **Conclusion:** Venlafaxine has shown positive results in the reduction of neuropathic pain in most of the studies addressed, even with a lower analgesic potential compared to the drugs currently used, it is an option for special cases where conventional therapy is not safe, and may complement the current Protocol Clinical and Therapeutic Guidelines for Chronic Pain.

Keywords: Neuropathic pain. Treatment. Venlafaxine.

1 INTRODUÇÃO

O sentimento de dor e a capacidade de sua percepção é uma condição fisiológica benéfica ao ser humano, pois é um sinal de que algo está errado, causando ou podendo causar danos reais ao organismo, contudo, também pode tornar-se um sentimento desagradável e intolerável em algumas condições, podendo comprometer a qualidade de vida das pessoas, como é caso da dor neuropática, a qual é motivo de sofrimento e incapacidade para muitos pacientes, tornando-se um problema de saúde pública, por apresentar sintomas, mecanismos e tratamento distinto da dor nociceptiva, o correto diagnóstico é o ponto de partida para que o adequado tratamento seja escolhido (AIRES, 2012; MONTINI; NEMAN, 2012).

A dor neuropática caracteriza-se por ser uma patologia com etiologia variada e de difícil terapêutica, os fármacos comumente utilizados são antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides, apresentando eficácia moderada, cerca de 50% do alívio da dor em menos de um terço dos pacientes, por conta dessa lacuna, novos fármacos estão sendo estudados para tratar tal condição, sendo uma delas, a venlafaxina (HAANPÄÄ, 2014; EISENBERG e SUZAN, 2014).

Sendo a dor neuropática (DN) uma patologia ainda não completamente entendida e a venlafaxina um fármaco relativamente novo no mercado, entender por qual mecanismo o fármaco atua em casos de DN auxilia para compreender mais sobre os mecanismos da própria dor, sendo o estudo acerca do uso clínico da venlafaxina para tratamento de dor neuropática relevante a fim de possibilitar ampliação das perspectivas de tratamento, que trarão melhor qualidade de vida às pessoas que sofrem desse mal (FINNERUP; KUNER; JENSEN, 2021).

Tanto para o meio científico quanto para a comunidade, a contribuição deste trabalho será através da demonstração dos benefícios do uso de venlafaxina no tratamento de pacientes com dor neuropática, contribuir para a ampliação dos medicamentos disponibilizados pelos estados através da atualização do atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dor crônica e demonstrar seu uso de forma segura.

A fim de expandir e aprimorar a terapêutica atualmente utilizada, é necessário ampliar os estudos acerca de terapias mais efetivas e com menos efeitos colaterais aos pacientes, nesse sentido, o questionamento levantado foi: Como a venlafaxina atua no tratamento de pacientes com dor neuropática? A fim de responder a essa pergunta, o objetivo geral foi demonstrar o uso clínico da venlafaxina no tratamento da dor neuropática. Para tanto, os objetivos específicos foram: conceituar dor neuropática e diferenciá-la da dor nociceptiva; explicar a farmacocinética e farmacodinâmica da venlafaxina; e discutir sobre os efeitos da venlafaxina no tratamento da dor neuropática.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho abordou como metodologia de pesquisa a revisão de literatura, sendo uma pesquisa qualitativa e descritiva realizada em bases bibliográficas, tendo como fontes de pesquisas uma variedade literária pertinente ao assunto abordado, tais como: livros, artigos acadêmicos em bases de dados bibliográficos – PubMed, Lilacs, Scielo, Google Acadêmico entre outros.

Sendo este um estudo definido como uma revisão de literatura, buscando com base nas produções científicas fundamentação para responder a problemática apresentada para a pesquisa. Os dados coletados foram secundários, ou seja, provenientes de materiais informativos disponíveis, tais como revistas especializadas, periódicos, publicações, sites da Internet de cunho público, assim como livros de autores já conceituados sobre o assunto em questão tendo como os seguintes descritores: tratamento de dor neuropática, fisiologia da dor e mecanismo de ação da venlafaxina.

A pesquisa foi limitada ao período de 2010 a 2022, nos idiomas de português e inglês, tendo como critério de inclusão as bibliografias que se encaixavam no período e assunto abordado, e como critério de exclusão trabalhos que não se encaixavam na temática e ano de publicação. A triagem da bibliografia foi realizada através da leitura parcial dos mesmos, com foco no embasamento teórico e resultados obtidos, a pesquisa teve início em agosto de 2022 sendo finalizada em junho de 2023.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Dor Nociceptiva e Neuropática

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain (IASP)* como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual existente ou potencial. Tradicionalmente existem várias maneiras de classificar a dor, ressaltando-se a classificação quanto à duração e ao tipo de dor. Quanto ao tipo, destacam-se a dor nociceptiva e a neuropática. A dor nociceptiva é aquela originada por dano tecidual potencial ou real, surge devido a estímulos específicos a receptores sensíveis à temperatura, vibração, distensão e a substâncias químicas (RAJA et al., 2020; MINSON et al., 2015).

A dor neuropática, tem um caráter crônico, perdurando por 3 meses ou mais, possui característica de ser ardente, apresentar sensação de queimação, peso, agulhadas, ferroadas ou choques, podendo ou não ser acompanhada de formigamento ou adormecimento de uma determinada parte do corpo, é causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, podendo estar relacionada tanto ao sistema nervoso central, quanto ao sistema nervoso periférico, tendo uma etiologia variada trata-se de um estado patológico de difícil diagnóstico (ARAÚJO, 2020; ANWAR, 2016).

3.2 Via ascendente de transmissão da dor

A percepção da dor pelo corpo humano depende da transmissão de estímulos periféricos até ao cérebro iniciadas por nociceptores, estes são terminações nervosas livres presentes no corpo inteiro, inclusive nos órgãos, e são responsáveis por detectar estímulos nocivos, sejam eles mecânicos, térmicos ou químicos e iniciar a transmissão do sinal doloroso. Quando ocorre alguma lesão, seja por estímulo mecânico, térmico ou químico, ocorre a liberação de substâncias, principalmente prostaglandinas e íons K^+ que serão captados pelos nociceptores (neurônio de primeira ordem) que são responsáveis por levar a informação dolorosa até

o segundoneurônio localizado no corno dorsal da medula espinal (CDME) (AIRES,2012; ARAÚJO, 2020).

O neurônio primário libera substâncias excitatórias, principalmente Glutamato e Substância P que se ligam a receptores AMPA (-amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropionato) e NMDA (N-Metil-D-Aspartato), os quais permitem a entrada de Na⁺ e Ca⁺ para dentro do segundo neurônio, causando despolarização e transmissão do sinal doloroso até o neurônio de terceira ordem que conduz o sinal até o córtex e produzindo a consciência da sensação de dor, este complexo de neurônio forma a via ascendente da dor (ARAÚJO, 2020; BRIDGESTOCK; RAE, 2013).

A dor neuropática pode estar associada com doenças como diabetes, herpes, câncer entre outras causas, ocorre por uma lesão ou disfunção dos axônios ou corpodos neurônios que causa uma descontinuação da bainha de mielina tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central. No sistema nervoso periférico, após a ocorrência de um evento causador de lesão direta do nervo, ocorre uma resposta inflamatória onde substâncias são liberadas no local, como bradicininas e prostaglandinas, os quais induzem a ativação das fibras nociceptivas dando início a sinalização da dor (COLLOCA, et al., 2017; COHREN e MAO, 2014).

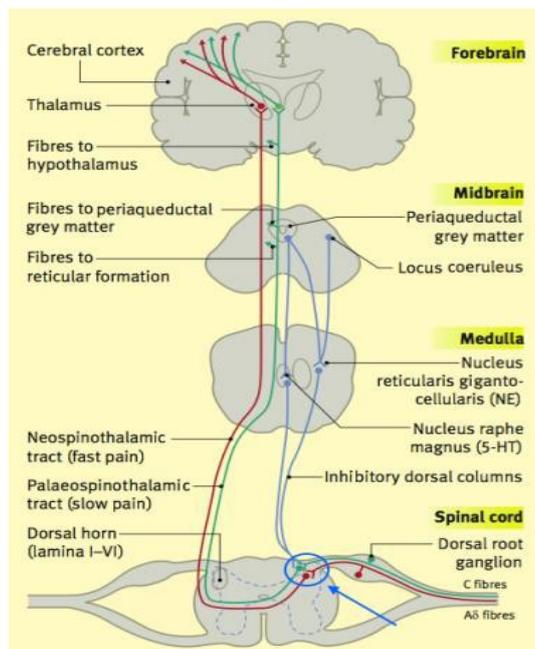
3.3 Via descendente

Em contrapartida da via ascendente, tem-se a via descendente, responsável por modular os estímulos aferentes. Após a ativação dos nociceptores por estímulos nocivos e iniciada a transmissão do impulso doloroso, a via de inibição da dor é ativada por mecanismos endógenos de controle da dor. Estes mecanismos estão a nível central e a nível periférico, a via da substância cinzenta periaquedutal (PAG), é uma área importante na modulação da dor, que apresenta células com projeções descendentes que se dirigem ao tronco cerebral e a medula espinal onde realizam sinapse com os núcleos da rafe e do bulbo, estes projetam-se na medula espinal aonde inibem as respostas nociceptivas dos neurônios da coluna dorsal (AIRES, 2012; ARTIGAS, 2013).

Estes neurônios descendentes podem potencialmente fechar o fluxo da informação nociceptiva, o bloqueio é produzido pela estimulação de vias descendentes que inibem os neurônios nociceptivos na medula espinal. Essa cascata inicia através de conexões excitatórias com neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos, que por sua vez descem até o corno dorsal da medula onde realizam conexões inibitórias com neurônios das lâminas I, II e V. Essas projeções descendentes originadas no tronco encefálico podem inibir a descarga de neurônios nociceptivos, atuando diretamente sobre eles, por inibição de interneurônios excitatórios ou por estimulação de interneurônios inibitórios (AIRES, 2012; OSSIPOV et al., 2014), conforme mostra a figura 1 a seguir.

As aminas biogênicas representam uma importante classe de neurotransmissores encontrados nas vias descendentes que modulam a nocicepção. Serotonina é contida em muitos dos neurônios da rafe bulbar e alguns axônios serotoninérgicos terminam diretamente nos pericários dos neurônios do trato espinotalâmico. Outra importante via descendente inibidora da nocicepção contém noradrenalina, tendo origem o núcleo do locus ceruleus na ponte; sugere-se que esse sistema possa inibir as respostas nociceptivas da coluna dorsal por um mecanismo adrenérgicos (STEEDS, 2016; LLORCA-TORRALBA, 2016).

Figura 1: Via ascendente e descendente

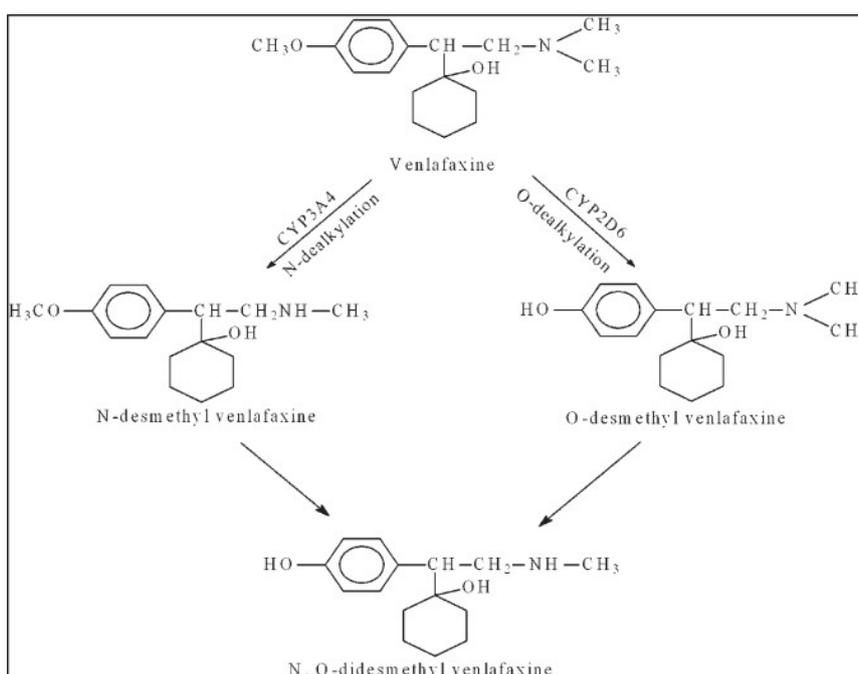


Fonte: Charlotte E Steeds (2009, p.508)

3.4 Venlafaxina na dor neuropática

Devido a participação de neurotransmissores na modulação da dor, uma das alternativas da terapêutica farmacológica é o uso de antidepressivos, sendo que um dos mais novos a serem utilizados para tratar dor neuropática é a venlafaxina. Ela é um medicamento antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), em dosagens mais baixas inibe a recaptação de serotonina e em doses mais altas de serotonina e noradrenalina (EISENBERG e SUZAN, 2014; FDA, 2012).

Figura 2: Estrutura química da venlafaxina.

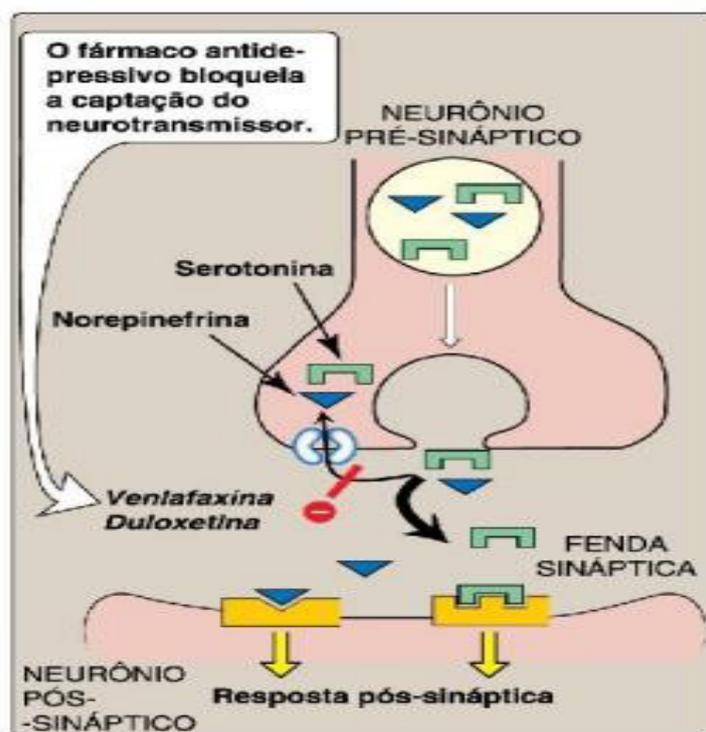


Fonte: Vidyavathi et al., (2009, p.65)

A venlafaxina é rapidamente absorvida, atingindo o pico da concentração em duas horas, a biodisponibilidade de cápsulas de liberação controlada é de 92 % apresenta cerca de 30% de ligação a proteínas plasmáticas, sofre importante metabolização hepática como ilustrado acima. Pode-se relacionar duas enzimas envolvidas na metabolização, a CYP2D6 do citocromo P450 metaboliza o ODV enquanto estudos in vitro evidenciam o envolvimento do CYP3A4 na metabolização da venlafaxina na N-desmetil-venlafaxina (menos ativo que o ODV). Cerca de 48 horas após sua administração, 87% da venlafaxina e seus metabólitos são excretados pela urina. As formulações do fármaco de liberação prolongada (XR) é controlada pela membrana e independe do pH, mesmo nas formulações de liberação lenta o total absorvido é o mesmo (FDA, 2012; MCALPINE et al., 2012; GALLAGHER et al., 2015)

Nos neurônios tem-se estruturas responsáveis por recaptar neurotransmissores liberados na fenda sináptica, a fim de controlar o tempo de ligação dos mesmos aos receptores e mediarsua ação. O mecanismo de ação da venlafaxina se dá pelo bloqueio deste canal de recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina, permitindo assim que uma maior quantidade de neurotransmissores fique ligada e desempenhe função por um período maior, como está representada na figura 3 (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Figura 3: Representação esquemática do mecanismo da venlafaxina.



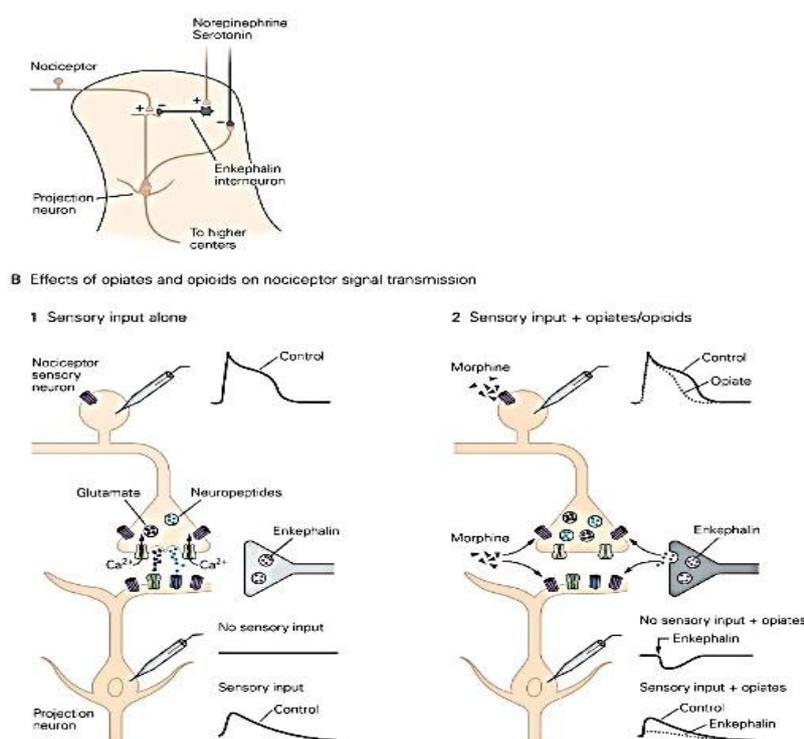
Fonte: Whalen, Finkel & Panavelil (2016, p. 138)

O bloqueio da recaptação dos neurotransmissores conforme ilustrado acima, pode ser o mecanismo de ação da venlafaxina para tratar dor neuropática. O efeito da venlafaxina na dor neuropática ainda não está totalmente elucidado, acredita-se que sua ação ocorra na via descendente da dor, mais especificadamente no interneurônio inibitório. Este interneurônio libera encefalina endógena, a qual age tanto no neurônio de primeira ordem bloqueando o influxo de cálcio que impede a exocitose de glutamato, não havendo assim transmissão o sinal doloroso, quanto no de segunda ordem, permitindo a entrada de potássio para dentro da célula causando hiperpolarização. Quando os prolongamentos do neurônio da rafe liberam serotonina para

ativar o interneurônio inibitório, a venlafaxina irá bloquear sua recaptação e assim potencializar a ativação do interneurônio inibitório (LEE e CHEN, 2010; KANDEL, 2014), conforme mostra a figura 4.

A noradrenalina liberada pelo *locus ceruleus* (LC) age ativando receptor alfa-2adrenérgico acoplado a proteína G inibitória, localizado no neurônio de primeira ordem, quando este receptor é ativado ele ativa canais GIRK que promovem a saída de K⁺ do neurônio, evitando assim sua despolarização e transmissão do sinal doloroso (GUYTON e HALL, 2011).

Figura 4: Interneurônio inibitório.



Fonte: Kandel (2014, p. 549)

Os ADTs, que são os fármacos de primeira escolha para tratamento de DN, em idosos muitas vezes provocam tonturas, sedação e problemas ortostáticos além de serem contraindicados em pacientes com glaucoma, hipertrofia da próstata ou alguns distúrbios de condução cardíaca, nesses casos passa a ser uma indicação a terapêutica com venlafaxina sendo que a mesma não está incluída no Critério de Beers, lista onde consta os medicamentos potencialmente perigosos para idosos, sendo então seu uso seguro em para esses pacientes. Por conta de sua eficácia moderada, a venlafaxina é considerada de segunda linha, entretanto é mais seguro e apresenta menos contraindicações do que os ADTs (AGS, 2022; PANEL, 2019).

3.5 Estudos de eficácia e segurança da venlafaxina em DN

Um estudo realizado por Kus et al. (2016), com N= 48 pacientes, apontou redução significativa da dor no braço (alfinetadas e sensação de agulhadas), em cerca de 53% com dose diária de 75 mg de venlafaxina.

Razazian et al. (2014) avaliaram a eficácia e segurança da venlafaxina, pregabalina e carbamazepina em pacientes com neuropatia diabética. A dose de venlafaxina administrada foi 75mg por dia na primeira semana e nas três semanas seguintes 150 mg por dia, os resultados encontrados foram que a pregabalina

se sobressaiu, tendo uma maior redução da dor enquanto a venlafaxina e a carbamazepina apresentaram redução da dor, porém em menor grau, não havendo distinção entre as duas.

Richards et al. (2015) utilizou dosagens inicial de 37,5 mg 75 mg na semana 1 a 150 mg por semana 3 e até 225 mg na semana 6 em paciente com lesão da medula espinal, porém o fármaco não teve efeito consistentemente benéfico, esta DN específica tem sido mostrado na literatura como responsivo a agentes dos canais de cálcio como gabapentina.

Infelizmente, há poucos estudos sobre terapia isolada e/ou combinada para dor neuropática com venlafaxina, a maioria dos estudos traziam a associação de gabapentina com venlafaxina, morfina e oxicodona, relatando em sua maioria efeitos sinérgicos positivos.

4 CONCLUSÃO

A dor neuropática é uma patologia de difícil tratamento, caracteriza-se por ser uma dor com etiologia variada, que difere da dor nociceptiva por ser uma lesão ou disfunção do sistema somatossensorial, onde há comprometimento da bainha de mielina dos neurônios, fazendo com que haja uma transmissão contínua da dor, enquanto a dor nociceptiva refere-se a dores causadas por algum estímulo doloroso, mecânico, físico ou químico, mas que não se prolonga ao longo da vida.

O fármaco o qual ainda não se sabe por qual mecanismo de ação diminui a dor em casos de pacientes com dor neuropática é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, a venlafaxina possui rápida absorção e sofre forte metabolismo hepático, atingindo seu pico de concentração em cerca de duas horas, acredita-se que o fármaco aumente a concentração dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina na fenda sináptica do neurônio inibitório, diminuindo a transmissão da dor.

Apesar de não ser o fármaco de primeira escolha para o tratamento de dor neuropática, a venlafaxina demonstrou na maioria dos estudos abordados resultados positivos na diminuição da dor neuropática, mesmo apresentando potencial analgésico menor em comparação aos fármacos atualmente utilizados é uma opção para casos especiais onde a terapia convencional não é segura. Este fármaco por ser uma terapia alternativa em casos específicos de dor neuropática seria uma proposta interessante para ser acrescentado no Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Dor Crônica, e assim ser disponibilizada através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

REFERÊNCIAS

AIRES, M.M. **Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012

ANWAR, K. Pathophysiology of pain. **Disease-a-month: DM**, v. 62, n. 9, p. 324–329, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329514/>. Acesso em: 04 out. 2022.

ARAÚJO, M. **Manual de avaliação e tratamento da dor**. – Belém: EDUEPA, 2020. Disponível em: https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2021/01/manual_dor.pdf. Acesso em: 03 out. 2022.

ARTIGAS, F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. **Pharmacol Ther**, v. 137, n. 1, p. 119-31, Jan 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022360> >.

BRIDGESTOCK, Clare; RAE, Colin P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 14, n. 11, p. 480–483, 2013.

- COHEN, S.P.; MAO, J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. **BMJ**. 2014;348:1–12
- COLLOCA, L.; LUDMAN, T.; BOUHASSIRA, D.; BARON, R.; DICKENSON, A. H.; YARNITSKY, D. Neuropathic pain. **Nat Rev Dis Primers**. 3:17002, 2017.
- EISENBERG, E; SUZAN, E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. **Curr Pain Headache Rep**.18(12):463, 2014.
- FINNERUP, N. B.; KUNER, R.; JENSEN, T. S. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 1, p. 259–301, 1 jan. 2021.
- GALLAGHER, H. C.; GALLAGHER, R. M.; BUTLER, M.; BUGGY, D. J.; HENMAN, M. C. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database Systematic Reviews** . Issue 8. Art. No.: CD011091. 1–4, 2015.
- GOOGMAN & GILMAN: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. (2012) 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill
- HAANPÄÄ, M. Clinical Examination of a Patient with Possible Neuropathic Pain. In: Raja S vSC, editor. Pain 2014 Refresher Courses - 15th World Congress on Pain. Washington: IASP Press; 2014. 201-6p
- KANDEL, E. *et al.* **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH,2014. Disponível em: <https://archive.org/details/PrinciplesOfNeuralScienceFifthKANDEL/page/n601/mode/2up>. Acesso em: 03 ab. 2023.
- LEE, Y. C.; CHEN, P. P. A Review of SSRIs and SNRIs in Neuropathic Pain. **Expert Opin Pharmacother**. 11: 2813–2825, 2010.
- LLORCA-TORRALBA, M; BORGES, G; NETO, F; MICO, JA; BERROCOSO, E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. **Neuroscience**. Dec 3;338:93-113, 2016.
- MCALPINE, DE; BIERNACKA, JM; MRAZEK, DA; O' KANE, DJ; STEVENS, SR; LANGMAN, LJ; MOYER, TP. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. **Ther Drug Monit** 33(1):14–20, 2011.
- MINSON, Fabiola Peixoto; MORETE, Marcia Carla; MARANGONI, Marco Aurélio. **Dor** (Coleção manuais de especialização). 1^a edição. Barueri, SP: Manole; 2015. Disponível em: file:///C:/Users/Cliente/Downloads/pdfcoffee.com_manual-da-dorpdf-4-pdf-free.pdf. Acesso em: 02 out. 2022.
- MONTINI, F.T.; NEMAN, F.A. Prevalência e avaliação da dor crônica nos cadastrados da Unidade Básica de Saúde Jardim Palmira, Guarulhos/SP. **Science in Health**. v. 3, n. 2, p. 74-86, maio-ago, 2012
- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. **Curr Opin Support Palliat Care**. 2014;8(2):143–51.
- PANEL, By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert. American Geriatrics Society Updated AGS **Beers Criteria®** for Potentially, 2019.
- RAJA, Srinivasa N.; CARR, Daniel B.; COHEN, Milton; *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.

RAZAZIAN, N.; BAZIYAR, M.; MORADIAN, N. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial.

RICHARDS, J. S; BOMBARDIER, C. H; WILSON, C. S. et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: A randomized, controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil** 96(4):680–9, 2015.

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Atualização dos Critérios de Beers AGS 2019, para medicações potencialmente inapropriadas em idosos. 2019. Disponível em: <https://www.sbgg-sp.com.br/atualizacao-dos-criterios-de-beers-ags-2019-para-medicacoes-potencialmenteinapropriadas-em-idosos/>. Acesso em: 04 out. 2022.

STEEDAS, C. E. The anatomy and physiology of pain. United States Food and Drug Administration. Silver Spring, Estados Unidos. **Surg (United Kingdom)**. 34(2):55–9, 2016.