

Uso de dispositivo intratecal de opioide para tratamento de pacientes com dor neuropática: uma revisão integrativa

Use of an intrathecal opioid device to treat patients with neuropathic pain: an integrative review

Uso de un dispositivo opioide intratecal para tratar a pacientes con dolor neuropático: una revisión integradora

Anne Karoline Tavares dos Santos^{1*}, Denison Santos Silva¹, Isabella Paiva Palmeira¹, Vitor Lobão Vasconcelos¹, Lívia Carvalho Melo¹, Laísa de Souza Guimarães¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as evidências do uso da terapia intratecal em pacientes com dor neuropática, além de demonstrar as vantagens do uso da terapia intratecal em relação à terapia oral de opioides e comparar as medicações mais utilizadas nessa terapia, assim como suas indicações e seus efeitos colaterais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa com pesquisa bibliográfica através das seguintes bases de dados: U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Foram utilizadas combinações dos termos: “opioid” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain” e “morphine” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain”. **Resultados:** Foram incluídos 11 artigos nesta revisão. Os artigos abordaram as diferenças da terapia intratecal em pacientes com dor crônica relacionada ao Câncer e não relacionada, tipos de medicações e efeitos adversos. **Considerações finais:** A terapia intratecal tem um grande benefício para pacientes com dor neuropática refratária, e mesmo que haja limitações e controvérsias nos estudos, os estudos comprovam que a eficácia e segurança superam os possíveis riscos.

Palavras-chave: Opióide, Injeções intratecal, Dor crônica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evidence of the use of intrathecal therapy in patients with neuropathic pain, in addition to demonstrating the advantages of using intrathecal therapy over oral opioid therapy and to compare the most commonly used medications in this therapy, as well as their indications and side effects. **Methods:** This is an integrative review with bibliographic research through the following databases: US National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Latin American and Caribbean Literature in Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Combinations of the terms were used: “opioid” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain” and “morphine” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain”. **Results:** 11 articles were included in this review. The articles addressed the differences in intrathecal therapy in patients with cancer-related and unrelated chronic pain, types of medications and adverse effects. **Final considerations:** Intrathecal therapy has a great benefit for patients with refractory neuropathic pain, and even though there are limitations and controversies in the studies, the studies prove that the efficacy and safety outweigh the possible risks.

Key words: Opioid, Intrathecal, Neuropathic pain.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evidencia del uso de la terapia intratecal en pacientes con dolor neuropático, además de demostrar las ventajas de usar la terapia intratecal en relación a la terapia con opioides orales y comparar los

¹ Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju - SE. *E-mail: annekarolinets@gmail.com

medicamentos más utilizados en esta terapia, así como sus indicaciones y efectos secundarios. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora con investigación bibliográfica a través de las siguientes bases de datos: U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Se utilizaron combinaciones de los términos: “opioid” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain” e “morphine” AND “intrathecal” AND “neuropathic pain”. **Resultados:** Se incluyeron 11 artículos en esta revisión. Los artículos abordaron las diferencias en la terapia intratecal en pacientes con dolor crónico relacionado y no relacionado con el cáncer, tipos de medicamentos y efectos adversos. **Consideraciones finales:** La terapia intratecal tiene un gran beneficio para los pacientes con dolor neuropático refractario, y aunque existen limitaciones y controversias en los estudios, los estudios demuestran que la eficacia y la seguridad superan los posibles riesgos.

Palabras clave: Opióide, Inyecciones espinales, Dolor crónico.

INTRODUÇÃO

A dor crônica é uma condição médica bastante complexa e de várias etiologias que interfere fisiologicamente e emocionalmente na qualidade de vida do paciente (DEER TR, et al., 2010). A terapia intratecal (TI) surgiu desde o final da década de 1980 como uma opção terapêutica para alívio da dor em pacientes refratários a vias de tratamento convencional e para pacientes com efeitos colaterais intoleráveis a essas medicações e tem sido cada vez mais utilizada (SMITH HS, et al., 2008).

Deer TR, et al. (2014) define dor refratária quando, independente da etiologia, várias terapias médicas baseadas em evidências são usadas e falharam para atingir a meta de tratamento ou tiveram efeitos colaterais inaceitáveis e quando distúrbios de natureza psiquiátrica, além de fatores psicossociais que poderiam afetar os resultados da terapia da dor estão otimizados corretamente.

A TI é uma estratégia que controla a dor por meio da administração analgésica diretamente no espaço intratecal (IT), isso permite o acesso direto aos receptores espinhais e canais iônicos (HAYEK SM, et al., 2011). Além disso, tem sido utilizada com sucesso para várias etiologias de dor, neuropática, nociceptiva, mista e relacionada ou não ao câncer (DEER TR, et al., 2019).

A entrega intratecal de medicamentos ocorre em reservatórios de medicações implantadas por meio de cateter no espaço subaracnóideo que corresponde a área da medula espinhal entre a membrana aracnóidea e a pia-máter, por onde circula o líquido cefalorraquidiano (LCR). Portanto, a infusão de medicação no espaço subaracnóideo vai proporcionar a vantagem de evitar a barreira hematoencefálica, o que permitirá a utilização de doses menores de medicamentos quando comparado a vias tradicionais de administração de drogas (BHATIA G, et al, 2013).

A decisão sobre a medicação utilizada, local de colocação do cateter e estratégia deve ser discutida em cada paciente. Além disso, é fundamental uma avaliação a respeito das comorbidades do paciente, principalmente aquelas que podem ser influenciadas pelos opioides, avaliação da idade e também é necessária uma avaliação cardiopulmonar (PRAGER J, et al., 2014; DEER TR, et al., 2017).

Essa avaliação também deve conter histórico de problemas psiquiátricos e fatores psicossociais, fatores que podem interferir no sucesso da terapia e também podem ser contraindicações para algumas drogas (DEER TR, et al., 2017).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou apenas dois agentes intratecais para alívio da dor como terapias de primeira linha: a morfina (Infumorph) e a ziconotida (Prialt). Tendo estudos com outras drogas como a bupivacaína, hidromorfona e fentanil, sendo utilizadas como drogas off-label. Cada vez mais há uma necessidade crescente de inovação da TI e até o momento a pesquisa não acompanhou essa necessidade. Por isso, atualmente as tomadas de decisões tem se baseado nas melhores evidências e opiniões de especialistas (DEER TR, et al., 2017).

A abordagem terapêutica descrita aqui é baseada na literatura publicada. Esta revisão dará ênfase principalmente nos 2 agentes atualmente aprovados pelo FDA para analgesia IT como primeira linha,

demonstrando suas principais vantagens e desvantagens, assim como seus efeitos adversos e complicações, tais como preferências pelo uso opioide da TI em relação a terapia oral. Além disso, é demonstrado o uso da TI na dor oncológica e não oncológica.

MÉTODOS

Refere-se a uma revisão integrativa com levantamento bibliográfico realizado através de estudos primários conduzidos com a finalidade de selecionar artigos que abordassem a terapia intratecal com opioides para dor crônica para responder o seguinte questionamento proposto pela pesquisa: O uso de opioide sob dispositivos intratecais é útil para tratamento da dor neuropática oncológica e não oncológica?

O levantamento sistematizado ocorreu no período de 10 de junho a 18 de junho de 2020. A revisão foi feita seguindo os moldes de uma revisão integrativa, aprofundando-se a partir dos seguintes passos: definição da questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; identificação e seleção dos artigos; categorização dos estudos selecionados; avaliação da elegibilidade dos estudos; análise e interpretação dos resultados com a síntese dos dados e apresentação dos resultados finais.

A pesquisa bibliográfica foi realizada com as bases de dados *U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*. Para o levantamento bibliográfico nessas bases, foram utilizadas combinações dos termos: “opioide” AND “intratecal” AND “neuropathic pain” e “morphine” AND “intratecal” AND “neuropathic pain”.

Para selecionar os artigos de interesse, foi realizada uma leitura prévia do título e resumo, onde foram selecionados os textos condizentes com a temática desta revisão. Em seguida, os artigos foram filtrados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos anteriormente. E, finalmente, foi realizada a etapa de extração de dados, que permitiu a análise dos artigos para a seleção dos estudos relevantes para a revisão.

Foram incluídos neste estudo, artigos publicados em inglês e português no período de 2015 a 2020, por se tratar de um período atualizado, além de artigos que se tratava de textos completos ou publicações online com a temática principal o uso da terapia intratecal para dor crônica. Os artigos excluídos foram os publicados antes de 2015, aqueles que não tiveram como tema o proposto pela pesquisa, artigos de revisão, relatos de caso e estudos experimentais em animais.

A pesquisa foi feita através de dados disponibilizados eletronicamente e, por ser uma revisão integrativa, não foi necessária a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Após realização da busca, os artigos foram analisados e excluídos artigos repetidos em plataformas diferentes.

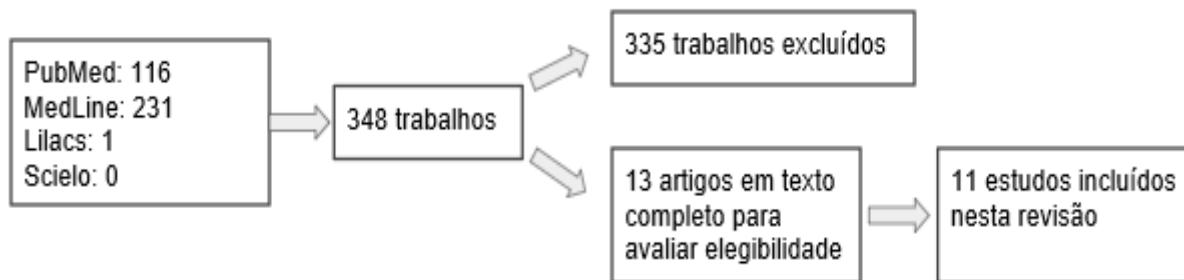
Ao todo, 348 trabalhos foram recuperados e após a revisão dos títulos e resumos, 13 artigos completos foram avaliados para elegibilidade. Destes, dois foram excluídos por se tratar de artigos de revisão. A busca dos artigos na base de dados PUBMED, na qual os descritores utilizados foram “opioide” AND “intratecal” AND “neuropathic pain” demonstraram 69 artigos, dos quais 3 foram selecionados, e com os descritores “morphine” AND “intratecal” AND “neuropathic pain” foram encontrados 47 artigos, dos quais 2 foram selecionados.

Na base de dados MEDLINE, também foram utilizados os mesmos descritores, tendo como resultados 129 artigos com a combinação dos descritores com o descritor “opioide” dos quais foram selecionados 6 artigos e a combinação com o descritor “morphine” mostrou 102 artigos, sendo selecionado 1. Na base de dados LILACS, foi encontrado 1 artigo que foi incluído na revisão, e na base SCIELO nenhum artigo foi encontrado.

RESULTADOS

Após seleção dos artigos, foram avaliados objetivos, metodologia e resultados de cada. Dos 11 artigos, 10 foram publicados em língua inglesa e 1 em língua portuguesa. Essa revisão portanto avaliou 11 estudos (**Figura 1 e Quadro 1**).

Figura 1 - Fluxograma demonstrando os resultados e seleção dos artigos da revisão.



Fonte: Santos AKT, et al., 2020.

Quadro 1 - Artigos incluídos na revisão.

Tema/autor	Ano de publicação	Revista
Ziconotida intratecal e morfina para alívio da dor (De la CALLE GIL AB, et al.)	2015	Neurology and Therapy
Escolha do medicamento intratecal no tratamento da dor neuropática (DEER TR, et al.)	2019	Expert Review of Clinical Pharmacology
Terapia da dor intratecal para o tratamento da dor crônica sem câncer (SUKUL VV)	2019	Neurosurgery Clinics of North America
Avanços recentes na compreensão e no controle da dor do câncer (CHWISTEK M)	2017	F1000Research
Uso de ziconotida de baixa dose como monoterapia intratecal de primeira linha (PRUSIK J, et al.)	2017	Neuromodulation: Technology at the Neural Interface
Administração intratecal de morfina diminui a dor persistente após cesariana (MORIYAMA K, et al.)	2016	PLOS ONE
Visão Geral da gestão farmacológica da dor crônica (BEAL BR e WALLACE MS)	2016	Medical Clinics of North America
Analgesia intratecal multimodal na dor refratária ao câncer (MASTENBROEK TC, et al.)	2017	Scandinavian Journal of Pain
Impacto no sistema imunológico da utilização prolongada de morfina para tratamento da dor (ROSA CP)	2015	--
A Conferência de Consenso Polianalgésico (PACC): Recomendações para administração intratecal de medicamentos: Diretrizes para melhorar a segurança e mitigar os riscos. (DEER TR, et al.)	2017	Neuromodulation: Technology at the Neural Interface
A Conferência de Consenso Polianalgésico (PACC): Recomendações sobre as melhores práticas e diretrizes dos sistemas intratecais de infusão de medicamentos (DEER TR, et al.)	2017	Neuromodulation: Technology at the Neural Interface

Fonte: Santos AKT, et al., 2020.

Os artigos foram lidos por completo e foram separados em categorias para discussão, sendo as categorias escolhidas: Tipos de dor (oncológica e não oncológica), drogas e efeitos adversos e complicações. 5 artigos foram analisados e foram utilizados seus resultados na comparação das drogas, 3 artigos analisados para os tipos de dor e 3 artigos para os eventos adversos e complicações.

DISCUSSÃO

A dor neuropática é debilitante, de difícil diagnóstico e em alguns casos responde parcialmente ou não responde a terapias convencionais. Ela pode estar relacionada à dor devido ao câncer ou surgir em pacientes não oncológicos devido a outras patologias. No paciente com câncer ela pode ser causada diretamente pela doença ou pelo tratamento (De La CALLE GIL AB, et al., 2015). O uso da terapia com opioides na dor oncológica é bastante difundido e comprovado há muito tempo, porém ainda hoje há controvérsias na literatura em relação ao uso crônico no paciente com dor não relacionada ao câncer.

Chwistek M (2017), relata que existem múltiplas barreiras que tornam difícil a utilização mais ampla das bombas IT na terapia oncológica, sendo elas o alto custo, falta de familiaridade dos oncologistas em relação a terapia como uma forma eficaz e viável para o controle da dor oncológica refratária e também resistência dos pacientes a submissão de um procedimento invasivo. Entretanto, até o momento os opioides por via oral e IT ainda são a terapia mais eficaz para a dor oncológica, e mesmo com o lento processo de desenvolvimento de novas terapias para dor, os tratamentos atuais disponíveis para a dor crônica causada pelo câncer são eficazes na maioria dos pacientes. Em relação à TI, há também controvérsias, enquanto alguns estudos sugerem que seja abolida a TI no paciente não oncológico, sugerindo que os riscos não superam os benefícios, outras pesquisas recentes encorajam o uso contínuo da TI (DEER TR, et al., 2017b).

Em um estudo observacional com nove pacientes que sofriam de dor oncológica intensa e refratária e que não reagiram ao tratamento convencional ou tinham efeitos colaterais não toleráveis, os pacientes receberam uma combinação de morfina intratecal, bupivacaína e clonidina chamada de terapia IT multimodal. Após o início da terapia, por avaliação de escores de dor e efeitos colaterais desde o início do tratamento até a morte de alguns pacientes, todos os pacientes ficaram sem dor e permaneceram como tal. Mastenbroek TC, et al. (2017) concluiu que a medicação intratecal multimodal é eficaz no tratamento da dor oncológica refratária em fase terminal e tem efeitos colaterais aceitáveis.

O *The Polyanalgesic Consensus Conference* (PACC) discute sobre a TI na dor oncológica e não oncológica. Deer TR, et al. (2017) conclui que a ziconotida deve ser o primeiro medicamento selecionado no paciente sem câncer e no paciente oncológico se não houver contraindicações, tais como comorbidades psiquiátricas ou doença renal basal. Além disso, o consenso mostra que a relação risco benefício torna a terapia relevante para os dois grupos de pacientes. Para os pacientes oncológicos eles separam 3 categorias, desde o paciente curado com dor crônica residual até o paciente com morte iminente e baixa expectativa de vida, nas quais essas categorias devem ser levadas em consideração na seleção da medicação IT.

Há, portanto, pouco consenso sobre qual terapia IT seria mais eficaz em cada tipo de etiologia da dor e se a TI seria a melhor indicação para a dor não oncológica. Além disso, há pouco conhecimento dos clínicos a respeito da terapia e pouco avanço em medicações não opioides ao longo dos anos, mas as terapias disponíveis para a dor oncológica ainda são eficazes em sua maior parte e tem como base a utilização de opioides (CHWISTEK M, 2017).

Alguns artigos versaram sobre as drogas a serem utilizadas na TI. No estudo de Deer TR, et al. (2019), foram discutidas práticas e mecanismos atuais no tratamento de pacientes complexos com dor neuropática que necessitam da TI. Discursam que novas terapias, mesmo que variem o mecanismo de ação, podem melhorar efetivamente a terapêutica desses pacientes e são bastante recomendadas se forem eficazes com efeitos colaterais mínimos ou aceitáveis. Além disso, frisam que ainda há muito espaço para o desenvolvimento e aprovação de novas medicações na TI, além de que há esperança que os opioides sejam cada vez mais substituídos por analgésicos não opioides. As medicações utilizadas como primeira linha são a morfina e a ziconotida. A monoterapia off-label ou terapia combinada com essas medicações devem ser consideradas após falha dos medicamentos aprovados pelo FDA ou quando esses medicamentos são contraindicados (DEER TR, et al., 2017b).

De la Calle Gil AB, et al. (2015), revisaram 8 relatos de casos de infusão intratecal em pacientes com dor crônica não controlada por câncer em que utilizavam como tratamento intratecal morfina com bupivacaína. Segundo os autores, a introdução da ziconotida a essa terapia combinada com a morfina intratecal, e

realizando a titulação lenta da ziconotida, é uma boa estratégia para pacientes com dor refratária. Os mesmos recomendam que a ziconotida seja adicionada à terapia com opioides, mesmo reconhecendo que ela possa ser utilizada sozinha como terapia de primeira linha.

Já em um estudo retrospectivo com dados de 15 pacientes com implantação de bomba intratecal por mais de 3 anos utilizando ziconotida como monoterapia, Prusik J, et al. (2017) defendeu que ocorreu uma maior resposta utilizando de início a ziconotida como terapia intratecal de primeira linha, ao invés de utilizar a TI com outra medicação e depois fazer a transição para a ziconotida. O uso da ziconotida ainda é estimulante pois, não existe risco conhecido com a dependência e nem preocupação de abstinência aguda como ocorre com a morfina, podendo o tratamento ser interrompido a qualquer momento sem maiores danos.

Moriyama K, et al. (2016) usou dados demográficos maternos, detalhes da cirurgia e da anestesia, dor no 1º e 2º DPO, além da aplicação de um questionário 3 meses após a cesariana para avaliação de dor crônica. Houve a demonstração que a administração de morfina intratecal para cesariana reduziu significativamente a dor crônica após, sendo agora utilizada rotineiramente no serviço.

Em um estudo brasileiro, Rosa CP (2015) avaliou de forma transversal e comparativa 50 doentes com dor crônica, dos quais 18 eram tratados com morfina IT, 17 com morfina via oral (VO) e 15 sem uso de opioide. A comparação foi realizada em relação ao impacto no sistema imune de cada terapia, tendo como alguns resultados favoráveis para a TI em relação à VO, tais como: correlação positiva nas concentrações de linfócitos T, CD4 e células NK, mas também demonstrou dose cumulativa de morfina nessas duas vias.

A morfina utilizada como TI pode causar menos efeitos sistêmicos em relação ao uso de opioides orais, e por isso pode ter vantagens para pacientes com dor refratária (DEER TR, et al., 2019). Já a ziconotida, um agente analgésico não opioide que se liga seletiva e reversivelmente aos canais de cálcio sensíveis à voltagem do tipo N, é um importante tratamento medicamentoso intratecal pois permite evitar muitas complicações relacionadas aos opioides, tais como hiperalgesia e formação de granulomas (SAULINO M, et al., 2014). No entanto, embora a ziconotida seja muito eficaz ela tem uma estreita janela terapêutica e a titulação deve ser feita de forma lenta e cuidadosa para atingir seus efeitos plenos e sem causar eventos adversos (SUKUL VV, 2019).

Atualmente, o PACC 2017 encoraja o uso da ziconotida como primeira linha, mas muitos estudos têm controvérsias a respeito de como se deve iniciar a terapia intratecal. A morfina continua sendo a principal droga utilizada no mundo e alguns estudos sugerem que ziconotida seja incorporada a terapia que já se utiliza a morfina e outros agentes ou que seja feita a transição, assim como outros estudos já demonstram benefícios utilizando a ziconotida desde o início em monoterapia.

No momento as decisões são tomadas a partir dos estudos e da prática clínica de cada profissional, além dos fatores atrelados a cada paciente. Em alguns casos, como pacientes mais jovens que necessitarão de aumento de dose de opioide ao longo da vida, a terapia não opioide pode ser preferida (HAYEK SM, et al., 2011). Assim como nos pacientes com câncer avançado, utilizar a ziconotida pode ser uma desvantagem em comparação aos opioides devido a sua lenta titulação (BRUEL BM e BURTON AW, 2016). Além disso, muitos autores apoiam novas pesquisas a respeito da TI, onde existe muito espaço para o crescimento de terapias, principalmente não opioides e que tenham cada vez menos riscos e efeitos colaterais.

As medicações intratecais têm a vantagem de diminuir os efeitos sistêmicos colaterais, principalmente pela diminuição da dose utilizada. Entretanto, a TI não é livre de efeitos e complicações. Os eventos adversos como a depressão respiratória é o evento mais grave relacionado ao uso do opioide e se não tratada pode ser fatal (SUKUL VV, 2019). Ela ocorre mais frequentemente durante o início ou reinício da TI com os opioides (DEER TR, et al., 2017a).

O estudo de Sukul VV (2019) relata que por mais que as complicações e efeitos adversos possam ocorrer como acontece com qualquer tipo de dispositivo implantado, a terapia intratecal é uma boa alternativa e deve ser considerada no cenário da falha do manejo conservador, mas é necessário que seja feita a seleção cuidadosa do paciente, avaliação psicológica, período de teste de medicação e desmame sistêmico de medicação em uso para um sucesso da terapia a longo prazo.

Já Beal BR e Wallace MS (2016) descreveram que o uso de preparações intratecais de medicamentos sistêmicos, como opioides, podem ser utilizados para diminuir os efeitos colaterais causados pela administração sistêmica dos mesmos para a dor oncológica e não oncológica e também diminuir a dose dos medicamentos, mas que é necessária a vigilância médica com o uso devido ao risco de abuso ou uso inadequado com o uso IT.

Em relação ao dispositivo, complicação como falha da bomba pode ocorrer e causar alguns sintomas como abstinência súbita dos opioides ou falta de alívio da dor mesmo com doses crescentes da medicação. A retirada rápida do dispositivo pode também ocasionar problemas. Além disso, falha do cateter e fraturas podem ocorrer, essas complicações devem ser identificadas o mais rápido possível para minimizar os riscos dos eventos de retirada (KONRAD PE, et al., 2016).

A infecção também é uma complicação significativa e causa problemas quando a retirada do opioide é necessário, pois é preciso fazer a transição da medicação para via oral justamente devido aos sintomas de abstinência. A ziconotida tem a vantagem nesse aspecto em poder ser retirada sem causar esses danos ao paciente (SUKUL VV, 2019).

Outra complicação grave é a formação de granulomas, que podem causar um efeito de massa na medula espinhal e causar sérias alterações no paciente (DEER TR, et al., 2017a). Segundo o PACC 2017 e outros estudos não há relatos do uso da ziconotida na causa dos granulomas, ele está mais associado ao uso da morfina, o que realça a preferência em alguns estudos pelas medicações não opioides na TI para a dor crônica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível então concluir que o uso da TI de opioide é útil para o tratamento da dor neuropática oncológica e não oncológica. Apesar das limitações e controvérsias, os estudos apresentados nessa revisão demonstram que há um grande benefício para os pacientes com dor refratária, independente da etiologia oncológica ou não, em relação da substituição da terapia oral, por causar muito menos efeitos colaterais, e que por mais que complicações sérias possam ocorrer a TI é comprovadamente uma terapia segura em que os benefícios conseguem superar os riscos. Ainda há pouco consenso sobre como a terapia com cada medicação deve ser iniciada e qual melhor medicação, além de poucas drogas aprovadas como primeira linha, mas os estudos recentes e os consensos atuais têm a função de guiar os profissionais para fazer a melhor escolha para cada paciente. Além disso, há ainda bastante espaço para pesquisa na área e esperança pela comunidade que cada vez mais surjam drogas não opioides efetivas e com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. BHATIA G, et al. Intrathecal drug delivery (ITDD) systems for cancer pain. *F1000Res*, 2013; 2: 96.
2. BEAL BR, WALLACE MS. An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Medical Clinics of North America*. 2016; 100(1): 65–79.
3. BRUEL BM, BURTON AW. Intrathecal Therapy for Cancer -Related Pain. *Pain Med*, 2016; 17,2404 -2421.
4. CHWISTEK M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Research*. 2017; 6: 945.
5. DEER TR, et al. Consenso diretrizes para a seleção e implantação de pacientes com dor não oncológica para administração intratecal de drogas. *Pain Physician*, 2010; 13: E175 – E213
6. DEER TR, et al. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. *Neuromodulation* 2014; 17: 711–715.
7. DEER TR, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017(a); 20(2): 155–176.
8. DEER TR, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017(b); 20(2): 96–132.
9. DEER TR, et al. Choice of intrathecal drug in the treatment of neuropathic pain - new research and opinion. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2019; 12(10):1003-1007.

10. DE LA CALLE GIL AB, et al. Intrathecal Ziconotide and Morphine for Pain Relief: A Case Series of Eight Patients with Refractory Cancer Pain, Including Five Cases of Neuropathic Pain. *Neurology and Therapy*, 2015; 4(2): 159–168.
11. HAYEK SM, et al. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician*, 2011; 14: 219–248.
12. KONRAD PE, et al. Intrathecal drug delivery systems (IDDS): the implantable systems performance registry (ISPR). *Neuromodulation*, 2016; 19(8): 848–56.
13. MASTENBROEK TC, et al. Multimodal intrathecal analgesia in refractory cancer pain. *Scandinavian Journal of Pain*. 2017; 14(1): 39–43.
14. MORIYAMA K, et al. Intrathecal Administration of Morphine Decreases Persistent Pain after Cesarean Section: A Prospective Observational Study. *PLOS ONE*. 2016; 11(5): e0155114.
15. PRAGER J, et al. Best practices for intrathecal drug delivery for pain. *Neuromodulation* 2014; 17:354–372.
16. PRUSIK J, et al. Use of Low Dose Ziconotide as First-Line Intrathecal Monotherapy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2016; 20(4): 386–391.
17. ROSA CP. Impacto no sistema imunológico da utilização prolongada de morfina para tratamento da dor / Impact on the immune system of long-term morphine used through oral or spinal route in the treatment of neuropathic non-cancer pain. São Paulo; s.n; 2015. [157] p.
18. SAULINO M, et al. Practical considerations and patient selection for intrathecal drug delivery in the management of chronic pain. *J Pain Res*, 2014; 7: 627–638.
19. SMITH HS, et al. Intrathecal drug delivery. *Pain Physician*. 2008; 11(2 Suppl): S89-S104.
20. SUKUL VV. Intrathecal Pain Therapy for the Management of Chronic Noncancer Pain. *Neurosurgery Clinics*, 2019.