



CENTRO DE ESTUDOS SUPERIORES DE ITAITUBA S/C LTDA
FACULDADE DE ITAITUBA – FAI
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

KAROLAINE ANDRADE DOS SANTOS
ANA MARIA DOS SANTOS PAZ

**O USO *OFF LABEL* DA AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DORES CRÔNICAS: uma revisão da literatura**

Itaituba – PA

2026

KAROLAINÉ ANDRADE DOS SANTOS

ANA MARIA DOS SANTOS PAZ

**O USO *OFF LABEL* DA AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DORES CRÔNICAS: uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Itaituba para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Cassio Moura de Sousa

Itaituba – PA

2026

SANTOS, Karolaine Andrade dos. PAZ, Ana Maria dos Santos

O uso *off label* da Amitriptilina no tratamento de pacientes com dores crônicas: uma revisão da literatura. Karolaine Andrade dos Santos. Ana Maria dos Santos Paz. Itaituba-PA: FAI- 2026.

63 fls. il:

Orientador: Prof. Esp. Cassio Moura de Sousa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Faculdade de Itaituba, 2026.

1. Amitriptilina. 2. Farmacêutico. 3. Dor crônica. I. SOUSA, Cassio Moura de. II. Faculdade de Itaituba. Itaituba, BR - PA, 2026.

KAROLAINÉ ANDRADE DOS SANTOS
ANA MARIA DOS SANTOS PAZ

**O USO *OFF LABEL* DA AMITRIPTILINA NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM DORES CRÔNICAS: uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Itaituba para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Cassio Moura de Sousa

BANCA EXAMINADORA

Avaliador(a): _____ Nota: _____

Prof. _____

Avaliador(a): _____ Nota: _____

Prof. _____

Avaliador(a): _____ Nota: _____

Prof. _____

Resultado: _____ Média: _____

Data: _____ de 2026.

Dedicamos esta conquista essa conquista, primeiramente, a Deus, fonte de sabedoria, força e direção em todos os momentos desta caminhada. À nossa família, que foi alicerce, apoio constante e refúgio nos dias de cansaço e incerteza, oferecendo amor, incentivo e compreensão incondicionais. A todos que acreditaram em nosso potencial, que nos encorajaram a seguir em frente e que confiaram em nossos sonhos mesmo quando pareciam distantes, expressamos nossa mais sincera gratidão. Esta vitória não é apenas nossa, mas de cada pessoa que caminhou ao nosso lado, sustentando-nos com fé, carinho e confiança.

AGRADECIMENTOS

Gratidão: A Realização de um Sonho Coletivo

Hoje, ao encerrar este ciclo de cinco anos, percebo que o diploma que seguro não é apenas meu. Ele pertence a cada pessoa que segurou minha mão quando o caminho pareceu íngreme demais.

Antes de tudo, agradeço ao Criador por ter sido meu guia e minha base durante esses cinco anos. Nos momentos de cansaço, foi a Sua força que me renovou; nos momentos de dúvida, foi a Sua luz que iluminou meu caminho. Nada disso seria possível sem a tua graça me sustentando em cada passo.

À minha mãe, **Lúcia**. Mãe, você é a razão de tudo. Obrigada por ser meu maior exemplo de força e por nunca me deixar desanimar. Se hoje sou essa profissional, é porque, antes de tudo, você me ensinou a ser gente. Este mérito é nosso!

Às minhas amigas, que foram meu refúgio diário. **Natielle, Ana Cristina, Evelyn e Ana Maria**, obrigada por cada risada, por cada lágrima, por cada desabafo e por transformarem as tensões acadêmicas em momentos de amizade verdadeira. Sem o brilho de vocês, esses cinco anos teriam sido muito mais cinzentos.

Ao Professor e Orientador, **Cássio Moura**. Professor, minha profunda admiração. Mais do que orientar um trabalho, você orientou minha visão de mundo. Obrigada pela paciência, pelo rigor necessário e por me ensinar que a excelência se constrói com dedicação e ética.

Ao meu patrão, **Raimundo Viana**. Um agradecimento cheio de respeito ao senhor. É raro encontrar um líder que não apenas cobra resultados, mas que investe no crescimento humano de sua equipe. Obrigada por ter acreditado em mim, por ter sido meu braço direito e por todo o apoio que foi crucial para que eu pudesse conciliar o trabalho com a faculdade. Você é parte fundamental desta conquista.

Aos estágios e à caminhada. Aos estágios que me moldaram e aos desafios que me testaram: obrigada. Cada experiência foi um tijolo na construção da minha carreira.

Hoje, sigo para uma nova etapa, mas levo comigo o carinho, os ensinamentos e a gratidão por ter cada um de vocês na minha história.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho representa o encerramento de um ciclo e o início de outro, e nada disso teria sido possível sem o apoio das pessoas que mais amo. Por isso, dedico meu mais profundo agradecimento:

Ao meu Pai, **Raimundo dos Santos Paz**, sua ausência é sentida em cada linha deste trabalho, mas sua presença se faz viva nos valores que me deixou. Obrigado por ter sido o meu maior incentivador e por me ensinar que o conhecimento é o único bem que ninguém pode nos tirar. O senhor não está aqui para me ver receber este título, mas sei que celebramos juntos em essência. Esta conquista é o fruto da semente que o senhor plantou em mim com tanto amor e dedicação.

À minha mãe, **Maria Fátima Farias Santos**, por ser meu maior exemplo de força e por nunca ter deixado de acreditar em mim, mesmo nos dias mais difíceis.

Às minhas filhas, **Welida Samyle Paz Souza** e **Anny Karolyne Paz de Souza**, que são a minha maior motivação. Cada hora de estudo e cada momento de dedicação foram pensados no futuro de vocês e no orgulho que desejo lhes proporcionar.

Ao meu irmão e às minhas irmãs, pelo companheirismo constante, pelo incentivo e por estarem sempre ao meu lado em cada passo da minha vida.

Às minhas colegas, **Cristina, Natiele, Evelyn e Karolaine Andrade**, pela parceria incrível, pelas trocas de conhecimento e por tornarem essa jornada muito mais leve. Ter vocês ao meu lado fizeram toda a diferença para a realização e o sucesso deste projeto.

A todos vocês que caminharam comigo e seguraram minha mão, minha eterna gratidão. Esta vitória não é apenas minha, é nossa!

*“A verdadeira ciência ensina, acima
de tudo, a duvidar e a verificar.”*

Claude Bernard

RESUMO

A dor crônica configura-se como um problema de saúde pública de elevada prevalência, caracterizada por persistência superior a três meses e associada a impactos físicos, emocionais e sociais significativos. Diante da limitada eficácia de analgésicos convencionais em determinados quadros, observa-se a ampliação do uso da amitriptilina no manejo de síndromes dolorosas crônicas, especialmente de origem neuropática. O estudo teve como objetivo analisar os fundamentos farmacológicos que justificam o uso *off label* da amitriptilina no tratamento de dores crônicas, bem como avaliar sua eficácia, segurança e implicações clínicas e éticas na prática farmacêutica. Trata-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza exploratória, desenvolvida por meio de revisão bibliográfica com artigos publicados entre 2015 e 2025, selecionados nas bases PubMed, SciELO, Medline, LILACS, Google Acadêmico e PEDro. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 15 estudos. Os resultados evidenciam que a amitriptilina apresenta eficácia consistente na redução da dor neuropática, fibromialgia, lombalgia crônica e neuralgia pós-herpética, atuando principalmente por meio da inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, fortalecimento das vias descendentes inibitórias da dor, modulação de canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes e influência sobre receptores NMDA, contribuindo para a diminuição da sensibilização central. Observou-se que as doses analgésicas são geralmente inferiores às utilizadas no tratamento da depressão, o que favorece melhor tolerabilidade. Contudo, o fármaco apresenta perfil de efeitos adversos relacionado à sua baixa seletividade farmacológica, incluindo efeitos anticolinérgicos, sedação e risco cardiovascular, exigindo monitoramento clínico individualizado. Embora o uso para dor crônica não possua aprovação regulatória formal específica, diretrizes internacionais reconhecem sua eficácia, especialmente em contextos de limitação terapêutica e recursos restritos. Conclui-se que o uso *off label* da amitriptilina no tratamento da dor crônica é respaldado por evidências científicas consistentes e pode representar alternativa terapêutica eficaz e custo-efetiva, desde que fundamentado em critérios clínicos bem estabelecidos, com avaliação criteriosa de risco-benefício e adequada orientação farmacêutica, reforçando o papel do profissional farmacêutico na promoção do uso racional desse medicamento.

Palavras-Chave: Amitriptilina. Uso *off label*. Dor crônica. Farmacêutico.

ABSTRACT

Chronic pain constitutes a highly prevalent public health problem, characterized by persistence for more than three months and associated with significant physical, emotional, and social impacts. Given the limited effectiveness of conventional analgesics in certain conditions, there has been an expansion of the off-label use of amitriptyline in the management of chronic pain syndromes, particularly those of neuropathic origin. This study aimed to analyze the pharmacological foundations that justify the off-label use of amitriptyline in the treatment of chronic pain, as well as to evaluate its efficacy, safety, and clinical and ethical implications in pharmaceutical practice. This research followed a qualitative and exploratory approach, developed through a bibliographic review of articles published between 2015 and 2025, selected from the PubMed, SciELO, Medline, LILACS, Google Scholar, and PEDro databases. After applying the inclusion and exclusion criteria, 15 studies were analyzed. The results demonstrate that amitriptyline shows consistent efficacy in reducing neuropathic pain, fibromyalgia, chronic low back pain, and postherpetic neuralgia, mainly through inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake, enhancement of descending inhibitory pain pathways, modulation of voltage-gated sodium and calcium channels, and influence on NMDA receptors, contributing to the reduction of central sensitization. It was observed that analgesic doses are generally lower than those used for depression, which favors better tolerability. However, the drug presents an adverse effect profile related to its low pharmacological selectivity, including anticholinergic effects, sedation, and cardiovascular risk, requiring individualized clinical monitoring. Although its use for chronic pain does not have specific formal regulatory approval, international guidelines recognize its efficacy, especially in contexts of therapeutic limitation and restricted resources. It is concluded that the off-label use of amitriptyline in the treatment of chronic pain is supported by consistent scientific evidence and may represent an effective and cost-effective therapeutic alternative, provided it is based on well-established clinical criteria, careful risk-benefit assessment, and appropriate pharmaceutical guidance, reinforcing the role of the pharmacist in promoting rational drug use.

Keywords: Amitriptyline; *Off-label* use; Chronic pain; Pharmacist.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Mecanismos de transmissão e modulação da dor e principais alvos farmacológicos.....	15
Figura 2-	Inibição do transportador de serotonina (SERT) e aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica.....	30
Figura 3-	Fluxograma de exclusão e inclusão dos estudos.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Produção científica selecionada sobre a temática.....	40
-----------	---	----

LISTA DE SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CYP2C19	Citocromo P450 isoforma 2C19
CYP2D6	Citocromo P450 isoforma 2D6
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
H1	Receptor Histamínico tipo 1
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
NA	Noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NNT	Número Necessário para Tratar
SERT	Serotonin Transporter (Transportador de serotonina)
α 1	Receptor Adrenérgico Alfa-1
α 2	Receptor Adrenérgico Alfa-2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1	DOR E CICLO DA DOR CRÔNICA	15
2.1.1	Aspectos biopsicossociais e terapêuticos no manejo da dor crônica	18
2.1.2	Uso <i>off label</i>	20
2.2	HISTÓRICO E TERAPÊUTICO DA AMITRIPTILINA	23
2.2.1	Aspectos biopsicossociais e terapêuticos no manejo da dor crônica	25
2.2.2	Bases farmacológicas da amitriptilina	28
2.2.3	Mecanismo de ação e efeitos no sistema nervoso central da amitriptilina	30
2.2.4	Farmacocinética e perfil de segurança da amitriptilina	32
2.3	USO <i>OFF LABEL</i> DA AMITRIPTILINA NA DOR CRÔNICA	34
3	METODOLOGIA	37
3.1	TIPO DE ESTUDO	37
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	38
3.3	COLETA DE DADOS E ANÁLISE	39
3.4	ASPECTOS ÉTICOS	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1	EFICÁCIA DA AMITRIPTILINA NO MANEJO DE DIFERENTES DORES CRÔNICAS	42
4.2	BENEFÍCIOS E LIMITAÇÕES DO USO <i>OFF LABEL</i>	44
4.3	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E ÉTICAS DO USO <i>OFF LABEL</i>	47
4.4	PAPEL O FARMACÊUTICO NO USO <i>OFF LABEL</i>	49
5	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

A dor, enquanto experiência humana complexa, transcende os aspectos exclusivamente fisiológicos e passa a ser compreendida como um fenômeno multidimensional, envolvendo fatores emocionais, cognitivos e socioculturais. A perspectiva integradora tem ganhado destaque na literatura científica por reconhecer que a dor não é apenas uma resposta a estímulos nocivos, mas também uma construção subjetiva, modulada pela história de vida e pelo contexto em que o indivíduo está inserido (LOPES; FERRARI; JORGE, 2019).

A amitriptilina embora originalmente desenvolvida para o tratamento de transtornos depressivos, têm sido amplamente utilizada de forma *off label* no manejo da dor crônica. Essa prática se apoia na capacidade desse fármaco de modular vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, mecanismos que são centrais na inibição descendente da dor (BERTOLINI *et al.*, 2020).

A utilização de medicamentos fora das indicações aprovadas pelas agências regulatórias, prática conhecida como uso *off label*, é relativamente comum na área da dor crônica, especialmente em casos em que os tratamentos convencionais mostram eficácia limitada. A amitriptilina embora formalmente aprovados para transtornos do humor, são frequentemente prescritos para dor neuropática e fibromialgia, baseando-se em evidências clínicas consolidadas e no entendimento dos seus efeitos analgésicos. No entanto, esse tipo de prescrição exige cautela ética e técnica, pois implica riscos legais e clínicos (SILVA; TORRES; ANDRADE, 2021).

A escolha do tema “O uso *off label* da amitriptilina no tratamento de pacientes com dores crônicas: uma revisão da literatura” justifica-se pela ampliação do uso desse fármaco além de sua indicação original, sobretudo em casos nos quais os tratamentos convencionais apresentam resposta limitada. A dor crônica representa importante problema de saúde pública, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, exigindo alternativas terapêuticas eficazes e seguras. Nesse contexto, a amitriptilina destaca-se por sua atuação na modulação das vias centrais da dor, fundamentando seu efeito analgésico. Assim, torna-se necessária a revisão das evidências científicas sobre seu uso, avaliando eficácia, segurança e implicações clínicas, a fim de fortalecer o uso racional.

A referida monografia tem o objetivo geral de analisar a eficácia da amitriptilina no manejo de diferentes tipos de dores crônicas. Em consenso com os seguintes objetivos específicos; avaliar os benefícios e limitações do uso *off-label* da

amitriptilina, discutir as implicações clínicas e éticas do uso *off-label* e evidenciar o papel do farmacêutico no uso *off label* da amitriptilina em pacientes com dor crônica.

Conforme Silva, Souza e Lima (2020), apesar da amitriptilina apresentar eficácia reconhecida no manejo da dor crônica, sua utilização *off label* permanece cercada por controvérsias, especialmente pela ausência de aprovação regulatória formal e pelos riscos éticos e clínicos envolvidos. Diante dessa dualidade entre benefícios terapêuticos e incertezas quanto à segurança, torna-se necessário investigar os fundamentos farmacológicos que sustentam essa prática. Sendo assim, questiona-se: Quais fundamentos farmacológicos justificam o uso *off label* da amitriptilina na dor crônica e quais são seus principais riscos e benefícios terapêuticos?

A referida monografia foi alicerçada em contribuições de autores relevantes, entre eles: Bertolini *et al.*, (2020), que destacam a atuação da amitriptilina na modulação das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas; Silva, Torres e Andrade (2021), que discutem as implicações clínicas e éticas do uso *off label*; Moisset *et al.*, (2020) e Finnerup *et al.*, (2021), que evidenciam a eficácia da amitriptilina em condições como dor neuropática e fibromialgia; além de Goodman e Gilman (2022) e Stahl (2021)

A metodologia desta monografia foi desenvolvida por meio de uma abordagem qualitativa, com ênfase em uma natureza exploratória. Para isso, será adotado um procedimento de pesquisa bibliográfica, que consistirá em uma revisão da literatura existente sobre o assunto com estudos publicados entre os anos de 2015 a 2025. Essa revisão foi baseada através do *PubMed*, *SciELO* e *LILACS* servindo como base para a coleta dos dados.

Esta monografia está organizada em cinco partes distintas. A introdução aborda a contextualização do tema, a questão norteadora, os objetivos e a justificativa. Em seguida, a fundamentação teórica apresenta o desenvolvimento do estudo. A metodologia é a próxima seção, onde se descreve o tipo de pesquisa e o processo utilizado para a coleta de dados. Na parte de resultados e discussão, são apresentados os resultados dos artigos selecionados, juntamente com a comparação das ideias encontradas. Por fim, a conclusão resume os resultados e fornece um fechamento que responde aos objetivos e a problemática do estudo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DOR E CICLO DA DOR CRÔNICA

A compreensão da dor, especialmente em sua forma crônica, exige mais do que o reconhecimento de estímulos físicos; ela demanda uma análise que integre diferentes dimensões da experiência humana. A dor é expressa de maneira singular por cada indivíduo, sendo influenciada por fatores psicológicos, sociais e espirituais, o que reforça a necessidade de uma abordagem multidimensional no seu enfrentamento. Dentro desse modelo, é ampliado por uma perspectiva biopsicossocial, permitindo compreender a dor como um fenômeno multifacetado, que impacta profundamente a vida do sujeito e que, por isso, deve ser tratado de forma integrada (ARAUJO, 2015).

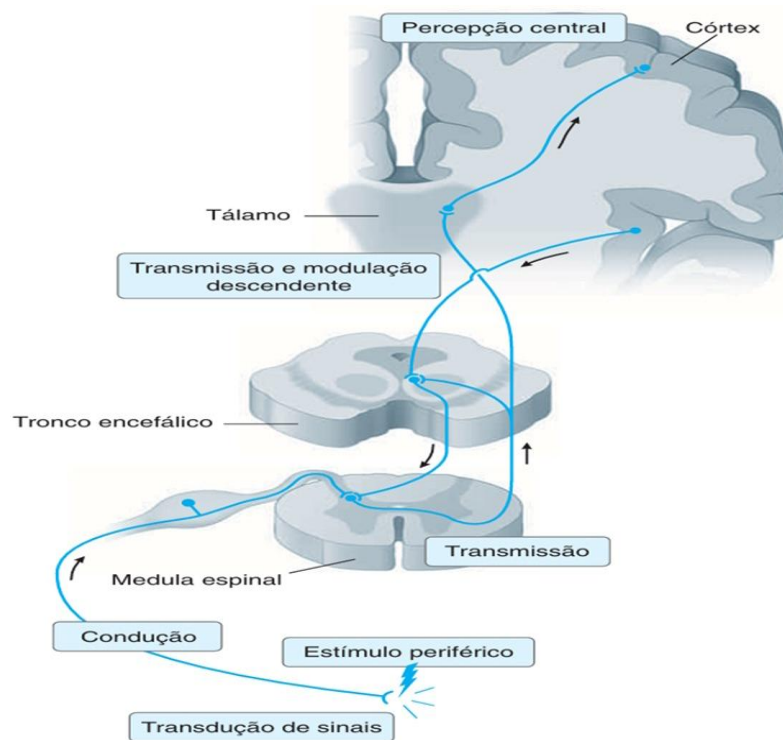


Figura 1 – Mecanismos de transmissão e modulação da dor e principais alvos farmacológicos. Fonte: Brunton *et al.*, (2018).

Conforme ilustrado na Figura 1, o processo de transmissão e modulação da dor inicia-se a partir do estímulo periférico, que desencadeia a transdução de sinais nos nociceptores, convertendo o estímulo nocivo em impulsos nervosos. Esses sinais são conduzidos pelas fibras nervosas até a medula espinal, onde ocorre a transmissão inicial da informação dolorosa. Em seguida, o impulso segue pelo tronco encefálico e alcança o tálamo, que atua como centro de integração e

distribuição das informações sensoriais. Posteriormente, os sinais são direcionados ao córtex cerebral, onde ocorre a percepção central da dor, tornando-a consciente. Além disso, a figura demonstra a presença de mecanismos de modulação descendente, nos quais estruturas encefálicas enviam sinais de volta à medula espinal, podendo intensificar ou inibir a dor (BRUNTON *et al.*, 2018).

A fisiologia da dor envolve a ativação de nociceptores periféricos que transmitem sinais nocivos por meio de fibras aferentes primárias (A δ e C) até a medula espinal, onde ocorrem sinapses com neurônios de segunda ordem no corno dorsal. Esses neurônios retransmitem o estímulo para estruturas superiores, como o tálamo e o córtex somatossensorial, integrando a percepção da dor. Esse circuito neuronal é modulado por mecanismos inibitórios descendentes, que regulam a intensidade da experiência dolorosa (STAHL, 2021; GOODMAN *et al.*, 2022).

Segundo Pina e Gomes (2022), a dor aguda é uma resposta imediata do organismo a um estímulo nocivo, com duração limitada e geralmente associada a uma causa identificável, como lesões ou cirurgias. Sua função é protetora, servindo de alerta para possíveis danos ao corpo. Já a dor crônica persiste por mais de três meses, podendo manter-se mesmo após a resolução do fator inicial. Essa persistência transforma a dor em uma condição patológica própria, afetando aspectos físicos, emocionais e sociais do paciente. A dor crônica é um fenômeno multidimensional que requer abordagem terapêutica ampla e multiprofissional, o que a diferencia significativamente da dor aguda, tanto no diagnóstico quanto no tratamento clínico.

A dor crônica representa um sério desafio de saúde pública, impactando negativamente não apenas a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, mas também gerando expressivos custos sociais e econômicos. Trata-se de uma condição que compromete a funcionalidade física, a autonomia e o bem-estar psicossocial dos pacientes, exigindo atenção contínua dos serviços de saúde. Segundo Moura e Chaves (2017), o enfrentamento eficaz da dor crônica depende de uma abordagem multiprofissional e humanizada, que integre intervenções clínicas, terapias físicas, suporte psicológico e educação em saúde. Esse modelo assistencial colaborativo é essencial para romper o ciclo de dor, sofrimento e exclusão social frequentemente associado à condição crônica.

O ciclo da dor crônica é um aspecto que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, impactando tanto o corpo quanto a mente de maneiras profundas e

multifacetadas. Esse ciclo geralmente começa com uma lesão ou uma condição médica que provoca dor persistente. Quando a dor não desaparece, pode se transformar em uma parte constante da vida do indivíduo, desencadeando uma série de consequências emocionais e físicas que se retroalimentam (NETO, 2015).

No início desse ciclo, uma lesão inicial ou uma doença causa uma resposta inflamatória no corpo. Essa inflamação é uma tentativa do organismo de curar e proteger a área afetada. No entanto, quando a intensidade se torna crônica, ela pode começar a danificar os tecidos, agravando ainda mais a dor. Esse processo cria um ciclo vicioso onde a dor gera mais inflamação, e a inflamação, por sua vez, intensifica a dor. Interromper esse ciclo pode ser extremamente exigente sem uma intervenção médica adequada (OURIQUE, 2021).

A dor é uma experiência sensorial que envolve também elementos emocionais, cognitivos e sociais. Existe uma interação profunda entre os processos físicos e psicológicos na gênese da dor crônica. Em resposta a traumas emocionais repetidos e conflitos não resolvidos no cotidiano, o corpo pode liberar substâncias que danificam seus próprios tecidos, como as citocinas. Além disso, quando a resposta ao estresse se torna crônica, a cascata fisiológica relacionada ao estresse inibe a atividade do sistema imunológico, tornando os tecidos mais vulneráveis. A dor, por sua vez, também gera estresse, ativando as mesmas cascatas, o que resulta em um ciclo vicioso de dor e estresse cada vez mais intenso (ASHINA *et al.*, 2021).

Atualmente, a dor crônica é compreendida como uma rede complexa e, por vezes, disfuncional, que surge das interações neuronais entre os nervos periféricos, a medula espinhal e o cérebro. É no cérebro que as informações são processadas e moduladas, levando à conscientização da experiência dolorosa. Pacientes com dor crônica apresentam uma facilitação dos circuitos nociceptivos, resultando em um aumento na transdução de sinais e uma redução do limiar de resposta a estímulos nocivos. Isso provoca fenômenos de sensibilização tanto periférica quanto central, muitas vezes sem uma causa estrutural evidente (JANE; BALLANTYNE; JAMES, 2018).

Segundo Costa *et al.*, (2024), a dor crônica também tem um impacto significativo na saúde mental do indivíduo, muitas vezes levando a quadros como ansiedade e depressão. A luta constante para lidar com a dor pode causar estresse emocional severo. Pessoas com dor crônica frequentemente experimentam

sentimentos de desesperança e frustração, que podem amplificar ainda mais a percepção da dor. Essa liberdade da saúde mental pode, portanto, se tornar um componente central do ciclo da dor crônica, complicando ainda mais o tratamento.

Além disso, a dor crônica pode modificar a forma como o sistema nervoso central processa os estímulos nociceptivos. Com o tempo, pode ocorrer o fenômeno conhecido como sensibilização central, caracterizado pelo aumento da excitabilidade neuronal e pela amplificação da resposta à dor. Nesse contexto, estímulos que normalmente não seriam dolorosos passam a ser interpretados como dor (alodinia), além da intensificação da resposta a estímulos dolorosos (hiperalgesia). Esse processo contribui para a persistência da dor mesmo após a resolução da causa inicial, tornando o tratamento mais complexo e exigindo abordagens terapêuticas multidisciplinares (NICHOLSON, 2020).

2.1.1 Aspectos biopsicossociais e terapêuticos no manejo da dor crônica

A qualidade de vida de uma pessoa com dor crônica é severamente impactada. Atividades diárias, como trabalhar, socializar ou cuidar da família, podem se tornar desafiadoras ou mesmo impossíveis. Essa limitação pode levar ao isolamento social, empurrando o suporte emocional disponível e aumentando os sentimentos de solidão e desconexão. O impacto na vida profissional pode resultar em dificuldades financeiras, acrescentando mais uma camada de estresse à vida da pessoa (SANTOS *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante no ciclo da dor crônica é a alteração dos padrões de sono. A dor persistente pode dificultar a obtenção de um sono profundo e reparador, resultando em fadiga crônica e comprometimento funcional. A privação do sono, por sua vez, está associada ao aumento da sensibilidade à dor, além de afetar o humor, a capacidade cognitiva e o desempenho nas atividades diárias. Esse processo estabelece um ciclo bidirecional, no qual a dor interfere na qualidade do sono, enquanto a privação do sono intensifica a percepção dolorosa e contribui para a manutenção da dor crônica (HAACK *et al.*, 2020).

A dor crônica impacta cerca de 20% da população global, sendo uma importante fonte de sofrimento. No Brasil, aproximadamente 30% da população já experienciou dor crônica em algum momento da vida, o que a caracteriza como um problema de saúde pública com significativas repercussões socioeconômicas (PORTA; CALVETTI, 2022).

Este tipo de dor constitui um importante problema de saúde pública global, com elevada prevalência na população geral. Estudos recentes indicam que a dor crônica afeta aproximadamente 20% a 40% dos adultos, sendo mais frequente entre mulheres e idosos, especialmente acima dos 65 anos. Além disso, a dor lombar e a dor nos membros inferiores figuram entre as localizações mais comuns, impactando significativamente a qualidade de vida e a funcionalidade dos indivíduos. Essas variações na prevalência estão relacionadas a fatores biológicos, sociais e comportamentais, incluindo envelhecimento populacional e presença de doenças crônicas (CÔTÉ *et al.*, 2021).

O manejo da dor crônica frequentemente demanda uma atuação integrada de diferentes áreas, combinando o uso de fármacos, exercícios fisioterapêuticos e suporte psicológico. O objetivo dessa estratégia não é apenas reduzir os sintomas dolorosos, mas também oferecer ferramentas aos pacientes para lidarem com os impactos emocionais e sociais decorrentes da condição. “Os medicamentos auxiliam no controle da dor e da inflamação, a fisioterapia contribui para o ganho de força e mobilidade, aliviando a pressão sobre as regiões afetadas” (SOUZA *et al.*, 2016, p. 188).

A adesão ao tratamento de pacientes com doenças crônicas é amplamente discutida na literatura médica atual, e é amplamente reconhecida a dificuldade em manter o uso contínuo de medicações. No entanto, no contexto da dor crônica, existem características específicas a serem consideradas. O fato de um paciente não utilizar a medicação prescrita de forma regular não significa necessariamente que ele não está aderindo ao tratamento de maneira geral; na verdade, isso pode indicar que esse paciente está conseguindo gerenciar melhor o seu próprio tratamento (PORTA; CALVETTI, 2022).

Mudanças no estilo de vida, como a prática regular de exercícios físicos e a adoção de uma alimentação balanceada, desempenham papel fundamental no manejo da dor crônica. A atividade física regular contribui para a liberação de endorfinas e outros mediadores neuroquímicos com efeito analgésico, além de melhorar a função física e a qualidade de vida. Da mesma forma, uma alimentação saudável, especialmente com perfil anti-inflamatório, pode auxiliar na redução de processos inflamatórios sistêmicos associados à dor crônica. Essas intervenções não farmacológicas não apenas contribuem para o alívio da dor, mas também

promovem melhora do bem-estar geral e da saúde global dos indivíduos (GENNARI *et al.*, 2021).

Terapias alternativas, como acupuntura, ioga e meditação, estão ganhando reconhecimento como estratégias eficazes para o manejo da dor crônica. Essas práticas podem ajudar a reduzir o estresse e promover uma maior conscientização corporal, auxiliando os pacientes a lidarem melhor com a dor. A meditação, em particular, pode ajudar a modificar a percepção da dor e a resposta emocional a ela, oferecendo uma ferramenta útil para o controle da dor (SOUZA *et al.*, 2016).

A educação do paciente é crucial para quebrar o ciclo da dor crônica. Compreender a natureza da dor e as diferentes opções de tratamento pode capacitar os pacientes a tomarem decisões informadas sobre sua saúde e bem-estar. Isso também inclui aprender a identificar gatilhos para a dor e desenvolver técnicas de enfrentamento que possam ajudar a mitigar os efeitos da dor no dia a dia (CÔTÉ *et al.*, 2021).

2.1.2 Uso *off label*

Segundo Anceto (2019), o termo "*off label*" refere-se ao uso de medicamentos que não estão explicitamente aprovados pelas agências reguladoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos ou a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Isso significa que um fármaco pode ser prescrito para uma condição ou paciente que não está incluído nas restrições aprovadas no seu rótulo. Essa prática, embora comum na medicina, suscita debates éticos e legais, além de preocupações sobre a segurança e eficácia do tratamento.

Uma das principais razões para o uso *off label* é a necessidade de tratar condições para as quais existem poucas opções terapêuticas. Em muitos casos, os médicos podem optar por medicamentos que tenham eficácia em estudos com outras condições, mesmo que essas restrições não estejam formalmente aprovadas. Isso ocorre especialmente em áreas como psiquiatria, oncologia e pediatria, onde a pesquisa muitas vezes avança mais rapidamente do que o processo regulatório (EGUALE *et al.*, 2016).

Sendo assim, a prática *off label* também pode ser vista como uma extensão do julgamento clínico do médico. Profissionais de saúde, ao avaliar os benefícios e riscos de um tratamento, podem decidir que o uso de um medicamento fora dos prazos aprovados é adequado para um paciente específico. Essa abordagem

personalizada pode levar a melhores resultados, especialmente em pacientes que não respondem aos tratamentos tradicionais (CARNEIRO, 2015).

Entretanto, Caetano *et al.*, (2023) destacam que o uso *off label* não é isento de controvérsias. As dúvidas sobre a segurança e eficácia dos medicamentos quando usados fora das suas restrições podem levar a complicações. Estudos que não foram realizados para avaliar esses usos específicos não podem fornecer informações suficientes sobre efeitos colaterais ou interações medicamentosas, deixando tanto o médico quanto o paciente em uma posição arriscada.

Em consonância, questões legais podem surgir neste contexto. Em algumas situações, médicos e instituições podem ser responsabilizados por danos causados a pacientes que receberam tratamentos não aprovados. Essa insegurança legal pode inibir a disposição dos médicos em explorar opções *off label*, mesmo quando acreditamos que podem ser benéficas. As agências reguladoras, por sua vez, geralmente não proíbem o uso, mas enfatizam que a responsabilidade pelo uso adequado e seguro recai sobre os profissionais de saúde (SILVA; CARVALHO, 2021).

Segundo Anceto (2019), o uso *off label* também levanta questões éticas, especialmente em contextos em que os pacientes não estão totalmente cientes dos riscos envolvidos. É fundamental que os médicos forneçam informações claras e completas aos pacientes sobre a natureza do uso *off label*, permitindo que tomem decisões informadas sobre seu tratamento. Em alguns casos, o uso pode ser promovido por representantes da indústria farmacêutica, o que gera preocupações sobre a influência comercial nas decisões médicas. Essa prática está regulamentada em muitos países, mas ainda existe um debate sobre a linha entre a informação e a promoção restrita de usos não aprovados.

Além das considerações sobre a segurança e eficácia, o uso *off label* pode impactar a pesquisa médica e o desenvolvimento de novos medicamentos. Quando médicos utilizam medicamentos de forma não aprovada, isso pode gerar novas hipóteses para investigações clínicas. Observações e resultados de tratamentos *off label* podem levar a estudos que, eventualmente, resultem em novas restrições formais, ampliando as opções terapêuticas disponíveis (SILVA, 2022).

A prática do uso *off label* também é frequente na pediatria, uma vez que muitos medicamentos não são especificamente testados em populações pediátricas. Isso ocorre porque ensaios clínicos frequentemente excluem crianças devido a

desafios éticos, metodológicos e regulatórios, resultando em limitações nas indicações aprovadas para essa faixa etária. Dessa forma, profissionais de saúde podem recorrer ao uso de medicamentos aprovados para adultos, com base em evidências científicas disponíveis e na avaliação clínica individual, buscando benefícios terapêuticos em situações específicas. Essa realidade evidencia a necessidade de equilíbrio entre inovação terapêutica e segurança dos pacientes pediátricos, considerados um grupo particularmente vulnerável (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

Outro fator a ser considerado é a comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, a fim de que o uso *off label* seja ético, é essencial que os médicos discutam abertamente as razões para essa escolha, os riscos envolvidos e as evidências disponíveis. Essa transparência não apenas fortalece a relação médico-paciente, mas também capacita os pacientes a participarem nas decisões sobre seu tratamento, promovendo um modelo mais colaborativo de cuidado (ANTÔNIO; ARAÚJO; SOUSA, 2021).

Além disso, a educação farmacêutica contínua desempenha um papel crucial na prática *off label*. Os profissionais de saúde devem estar atualizados sobre as últimas pesquisas e diretrizes para fazer escolhas informadas sobre o uso de medicamentos fora dos limites autorizados. Posto isso, programas de treinamento e seminários podem ajudar a divulgar informações sobre os riscos e benefícios do uso *off label*, garantindo que os profissionais estejam preparados para abordar essa prática de maneira responsável (MOREIRA, 2021).

O impacto financeiro do uso *off label* também é um fator relevante. Embora alguns tratamentos *off label* possam ser mais eficazes para determinados pacientes, eles não podem ser cobertos por planos de saúde, acarretando custos adicionais para os pacientes. Isso pode criar barreiras ao acesso e gerar desigualdades na assistência à saúde. Portanto, é essencial que as políticas de saúde pública considerem esses aspectos das diretrizes formulares sobre o uso de medicamentos (ABREU, 2020).

Segundo Carvalho (2016), no contexto global, as práticas de uso *off label* podem variar significativamente entre países. Em algumas nações, este uso é amplamente aceito e até encorajado em determinados contextos, enquanto em outros, pode ser visto com mais ceticismo. Essas diferenças refletem as diversas

abordagens culturais e regulatórias em relação à medicina e à pesquisa clínica, o que pode influenciar nas decisões dos profissionais de saúde em cada região.

Além disso, os grupos de apoio e organizações de pacientes frequentemente discutem e analisam experiências sobre tratamentos *off label*, o que pode ajudar a aumentar a conscientização e a compreensão sobre essas opções. Essas discussões levam a uma maior limitação do uso, especialmente quando os pacientes podem sentir que suas necessidades não estão sendo atendidas pelas opções tradicionais (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

Por conseguinte, o uso *off label* representa um aspecto intrínseco à evolução da medicina, onde a adaptação e a inovação são fundamentais para o avanço do cuidado ao paciente. À medida que a ciência continua a evoluir, a prática poderá se tornar cada vez mais relevante, exigindo um diálogo constante sobre ética, segurança e as melhores práticas para garantir que os pacientes recebam o melhor tratamento possível dentro de um quadro de responsabilidade e cuidado (CAETANO *et al.*, 2023).

2.2 HISTÓRICO E TERAPÊUTICO DA AMITRIPTILINA

A amitriptilina representa uma das classes farmacológicas mais antigas da psicofarmacologia moderna, tendo surgido na década de 1950 em um contexto de intensa busca por tratamentos eficazes para transtornos psiquiátricos graves. Inicialmente, esses fármacos foram derivados de compostos anti-histamínicos e antipsicóticos, e sua descoberta ocorreu de forma incidental, a partir da observação de efeitos benéficos sobre o humor em pacientes hospitalizados (STAHL, 2021).

O desenvolvimento histórico da amitriptilina está diretamente associado à introdução da imipramina na prática clínica. Estudos iniciais demonstraram melhora significativa dos sintomas depressivos em pacientes com quadros severos, o que marcou um ponto de inflexão no tratamento farmacológico da depressão e abriu caminho para o uso sistemático desses medicamentos (GOODMAN; GILMAN, 2022).

Durante as décadas de 1960 e 1970, a amitriptilina consolidou-se como a principal terapia medicamentosa para a depressão, sendo amplamente prescritos em diferentes contextos clínicos. Nesse período, observou-se que esse fármaco produzia efeitos adicionais, como melhora do sono, redução da ansiedade e alívio

de sintomas dolorosos, embora tais efeitos ainda não fossem completamente compreendidos do ponto de vista fisiopatológico (STAHL, 2021).

A expansão do uso da amitriptilina coincidiu com o fortalecimento da teoria monoaminérgica da depressão, segundo a qual a diminuição da disponibilidade de neurotransmissores como serotonina e noradrenalina estaria relacionada à gênese dos transtornos do humor. Essa hipótese forneceu base científica para o uso prolongado desse fármaco e impulsionou novas investigações sobre sua atuação no sistema nervoso central (GOODMAN; GILMAN, 2022).

Com o avanço da neurociência, tornou-se evidente que a ação da amitriptilina não se restringia à melhora dos sintomas depressivos. Estudos passaram a demonstrar que esse fármaco exercia influência direta sobre vias neuronais envolvidas na modulação da dor, especialmente aquelas relacionadas aos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, o que despertou interesse crescente em sua aplicação em síndromes dolorosas crônicas (MOISSET *et al.*, 2020).

Na década de 1980, observações clínicas sistemáticas começaram a indicar que pacientes em uso da amitriptilina apresentava redução significativa da dor crônica, mesmo na ausência de diagnóstico de depressão. Esse achado contribuiu para a ampliação do uso desse fármaco em contextos não psiquiátricos, inaugurando sua aplicação terapêutica no manejo da dor neuropática (FINNERUP *et al.*, 2021).

O reconhecimento da eficácia analgésica da amitriptilina levou à sua incorporação progressiva em protocolos clínicos para tratamento da dor crônica, especialmente em condições como neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética e fibromialgia. Embora esse uso não estivesse inicialmente aprovado pelas agências reguladoras, a robustez das evidências clínicas sustentou sua prática *off label* (MOISSET *et al.*, 2020).

Com o surgimento de classes farmacológicas mais recentes, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, o uso da amitriptilina no tratamento da depressão diminuiu progressivamente. Contudo, sua aplicação no manejo da dor crônica manteve-se relevante, sobretudo devido à eficácia comparável e ao menor custo desse medicamento (STAHL, 2021).

Diretrizes internacionais passaram a reconhecer formalmente a amitriptilina no tratamento da dor neuropática. Revisões sistemáticas e consensos clínicos

indicam esse fármaco como opções de primeira linha para determinadas condições dolorosas, mesmo na ausência de aprovação regulatória específica para essa indicação (FINNERUP *et al.*, 2021).

A amitriptilina destacou-se historicamente como o tricíclico mais estudado e utilizado no contexto da dor crônica, devido à sua eficácia consistente e ao amplo corpo de evidências científicas que sustentam seu uso. Outros tricíclicos, como a nortriptilina, também passaram a ser empregados, especialmente em pacientes com maior risco de efeitos adversos (MOISSET *et al.*, 2020).

A evolução terapêutica da amitriptilina reflete uma mudança no paradigma clínica, no qual medicamentos originalmente desenvolvidos para uma finalidade passaram a ser reaproveitados com base em novos conhecimentos fisiopatológicos. Esse processo evidencia a importância da observação clínica e da pesquisa translacional na ampliação das possibilidades terapêuticas (GOODMAN; GILMAN, 2022).

O uso *off label* da amitriptilina na dor crônica tornou-se particularmente relevante em sistemas de saúde com recursos limitados, onde o acesso a medicamentos mais modernos pode ser restrito. Nesses contextos, esse fármaco representa uma alternativa terapêutica eficaz, acessível e respaldada por evidências científicas sólidas (FINNERUP *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios terapêuticos, a evolução histórica da amitriptilina também trouxe à tona preocupações relacionadas à segurança, especialmente devido ao seu perfil de efeitos adversos e ao estreito índice terapêutico. Essas limitações contribuíram para o desenvolvimento de estratégias clínicas mais cautelosas, como a utilização de doses menores e titulação gradual (STAHL, 2021).

Atualmente, a amitriptilina ocupa uma posição consolidada no tratamento da dor crônica, sendo recomendadas por diversas diretrizes clínicas quando utilizados de forma racional e monitorada. Sua eficácia analgésica independente da ação antidepressiva reforça sua relevância terapêutica e justifica sua permanência no arsenal farmacológico contemporâneo (MOISSET *et al.*, 2020; FINNERUP *et al.*, 2021).

2.2.1 Abordagem clínica e terapêutica da amitriptilina na dor crônica

A utilização da amitriptilina no manejo da dor crônica consolidou-se a partir da observação clínica de que esse fármaco promovia alívio significativo da dor

independentemente da presença de sintomas depressivos. Essa constatação ampliou o escopo terapêutico e estimulou sua incorporação progressiva em protocolos clínicos voltados ao tratamento de síndromes dolorosas persistentes (MOISSET *et al.*, 2020).

Do ponto de vista clínico, a dor crônica, especialmente a de origem neuropática, apresenta elevada complexidade terapêutica e frequentemente não responde adequadamente aos analgésicos convencionais, como anti-inflamatórios não esteroidais e opioides. Nesse contexto, a amitriptilina passou a ser considerada opção relevante por atuar em mecanismo central da modulação da dor (FINNERUP *et al.*, 2021).

As principais indicações clínicas da amitriptilina na dor crônica incluem neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, fibromialgia, cefaleia tensional crônica e lombalgia persistente. Nessas condições, a amitriptilina demonstra eficácia na redução da intensidade dolorosa, na melhora funcional e na qualidade de vida dos pacientes, conforme evidenciado em ensaios clínicos e revisões sistemáticas (MOISSET *et al.*, 2020; FINNERUP *et al.*, 2021).

A amitriptilina destaca-se como o antidepressivo tricíclico mais utilizado na prática clínica para o manejo da dor crônica, devido ao amplo corpo de evidências científicas que respaldam sua eficácia. Estudos indicam que esse fármaco apresenta número necessário para tratar (NNT) entre 3 e 5 em dor neuropática, valor considerado favorável quando comparado a outras classes farmacológicas (MOORE *et al.*, 2015).

A nortriptilina, metabólito ativo da amitriptilina, também é amplamente empregada, especialmente em pacientes idosos ou com maior sensibilidade aos efeitos adversos anticolinérgicos. Clinicamente, apresenta eficácia analgésica semelhante, porém com perfil de tolerabilidade mais favorável, o que a torna opção preferencial em determinadas populações (MOISSET *et al.*, 2020).

Um aspecto clínico relevante do uso da amitriptilina na dor crônica é o fato de que as doses analgésicas geralmente são inferiores às utilizadas no tratamento da depressão. Enquanto doses antidepressivas podem variar entre 75 e 150 mg/dia, o efeito analgésico costuma ser observado com doses entre 10 e 75 mg/dia, o que contribui para a redução da incidência de efeitos adversos (STAHL, 2021).

Na prática terapêutica, recomenda-se iniciar o tratamento com doses baixas e realizar titulação gradual, de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade do

paciente. Essa estratégia minimiza eventos adversos iniciais, como sedação excessiva e tontura, além de favorecer maior adesão ao tratamento, fator essencial no manejo de condições crônicas (CARDOSO *et al.*, 2022).

A amitriptilina é frequentemente utilizada como parte de uma abordagem terapêutica multimodal, associando-se a outras classes farmacológicas, como anticonvulsivantes e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Evidências clínicas demonstram que a terapia combinada pode aumentar a taxa de resposta ao tratamento em pacientes com dor refratária (TESFAYE *et al.*, 2022).

Além do alívio da dor, esse fármaco exerce efeitos benéficos sobre sintomas frequentemente associados à dor crônica, como distúrbios do sono, ansiedade e fadiga. Esses efeitos adicionais contribuem para a melhora global do estado clínico do paciente, reforçando a utilidade terapêutica desses fármacos em condições complexas e multifatoriais (PERROT *et al.*, 2025).

No contexto da fibromialgia, a amitriptilina tem demonstrado impacto positivo não apenas na intensidade da dor, mas também na qualidade do sono e na cognição, aspectos frequentemente comprometidos nessa síndrome. Esses benefícios reforçam o papel dos tricíclicos como agentes terapêuticos de ação multimodal (PERROT *et al.*, 2025).

Diretrizes clínicas internacionais, como as da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), recomendam esse fármaco de primeira linha para determinadas formas de dor neuropática. Essa recomendação baseia-se na robustez das evidências clínicas acumuladas ao longo de décadas (FINNERUP *et al.*, 2021). Apesar de sua eficácia, o uso clínico da amitriptilina exige cautela, especialmente em pacientes com comorbidades cardiovasculares, histórico de quedas ou uso concomitante de múltiplos medicamentos. A avaliação individualizada do risco-benefício é fundamental para garantir a segurança terapêutica (STAHL, 2021).

Outro desafio clínico relevante é a adesão ao tratamento, frequentemente comprometida pelos efeitos adversos iniciais. Estratégias como administração noturna, educação do paciente e acompanhamento farmacêutico contínuo são fundamentais para melhorar a tolerabilidade e o sucesso terapêutico (CARDOSO *et al.*, 2022). Em sistemas de saúde com recursos limitados, como o brasileiro, a amitriptilina assume papel estratégico devido ao seu baixo custo e ampla

disponibilidade. Essa característica os torna alternativas viáveis e eficazes para o manejo da dor crônica na atenção primária e especializada (FINNERUP *et al.*, 2021).

2.2.2 Bases farmacológicas da amitriptilina

As bases farmacológicas da amitriptilina fundamentam-se na sua capacidade de interagir com múltiplos sistemas neuroquímicos do sistema nervoso central. Essa característica decorre de sua estrutura química tricíclica, formada por três anéis aromáticos interligados, o que confere elevada lipossolubilidade e ampla afinidade por diferentes receptores e transportadores neuronais (STAHL, 2021).

Diferentemente de classes mais recentes a amitriptilina apresenta baixa seletividade farmacológica, atuando simultaneamente sobre transportadores de serotonina e noradrenalina, além de interagirem com receptores colinérgicos, histamínicos e adrenérgicos. Essa multiplicidade de alvos explica tanto sua eficácia terapêutica quanto a maior incidência de efeitos adversos associados ao seu uso (GOODMAN; GILMAN, 2022).

O principal efeito da amitriptilina consiste na inibição da recaptação neuronal de monoaminas, especialmente serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA), na fenda sináptica. Esse bloqueio aumenta a concentração desses neurotransmissores no espaço extracelular, potencializando sua ação pós-sináptica e modulando circuitos centrais envolvidos na regulação do humor e da dor (STAHL, 2021). No contexto da dor crônica, a elevação dos níveis sinápticos de serotonina e noradrenalina fortalece as vias descendentes inibitórias da dor, que se originam em estruturas do tronco encefálico e projetam-se para a medula espinhal (FINNERUP *et al.*, 2021).

Além da modulação monoaminérgica, a amitriptilina exerce efeitos diretos sobre canais iônicos, particularmente canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem. O bloqueio desses canais reduz a excitabilidade neuronal e estabiliza a condução dos impulsos nervosos, contribuindo para a diminuição da dor neuropática (MOISSET *et al.*, 2020).

A amitriptilina também apresenta interação com receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), envolvidos nos processos de sensibilização central e plasticidade sináptica. A modulação desses receptores reduz a amplificação dos sinais dolorosos e atenua fenômenos como hiperalgesia e alodinia, frequentemente observados em pacientes com dor crônica (FINNERUP *et al.*, 2021).

Do ponto de vista farmacodinâmico, a ação da amitriptilina sobre receptores adrenérgicos α_1 contribui para efeitos vasodilatadores periféricos, enquanto a antagonização dos receptores histamínicos H1 está associada à sedação. Esses efeitos, embora considerados colaterais, podem ser terapeuticamente úteis em pacientes com dor associada a distúrbios do sono (CARDOSO *et al.*, 2022).

O bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos constitui outra base farmacológica relevante da amitriptilina. Essa ação explica efeitos adversos como boca seca, constipação e retenção urinária, mas também influencia a modulação autonômica, aspecto frequentemente alterado em condições dolorosas crônicas (GOODMAN; GILMAN, 2022). A ação farmacológica ampla da amitriptilina permite que esse fármaco atue em diferentes níveis do sistema nervoso, desde o controle da excitabilidade neuronal periférica até a modulação central da dor. Essa característica os torna particularmente eficazes em síndromes dolorosas de origem multifatorial, nas quais múltiplos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos (MOISSET *et al.*, 2020).

A amitriptilina destaca-se entre os tricíclicos por apresentar forte afinidade tanto pelos transportadores de serotonina quanto pelos de noradrenalina, além de significativa ação anticolinérgica e anti-histamínica. Essa combinação farmacológica explica sua elevada eficácia analgésica, mas também seu maior potencial sedativo quando comparada a outros ADT's (STAHL, 2021).

A nortriptilina, por sua vez, apresenta perfil farmacológico semelhante, porém com menor afinidade por receptores histamínicos e muscarínicos. Essa diferença resulta em menor sedação e melhor tolerabilidade, o que justifica sua preferência em pacientes idosos ou com maior risco de efeitos adversos (MOISSET *et al.*, 2020). As bases farmacológicas da amitriptilina envolvem sua elevada lipossolubilidade, que favorece a penetração na barreira hematoencefálica e a ampla distribuição no sistema nervoso central (GOODMAN; GILMAN, 2022).

Entretanto, essa mesma lipossolubilidade contribui para o acúmulo tecidual e para a longa meia-vida desses fármacos, fatores que aumentam o risco de toxicidade em caso de superdosagem ou uso inadequado. Por esse motivo, a compreensão das bases farmacológicas é fundamental para o uso seguro da amitriptilina na prática clínica (STAHL, 2021). A atuação multifatorial diferencia esse fármaco das opções mais seletivas disponíveis atualmente. Embora a baixa seletividade esteja associada a maior incidência de efeitos adversos, ela também

confere maior abrangência terapêutica, especialmente em condições complexas como a dor crônica (FINNERUP *et al.*, 2021).

2.2.3 Mecanismo de ação e efeitos no sistema nervoso central da amitriptilina

O mecanismo de ação da amitriptilina no sistema nervoso central é complexo e multifatorial, envolvendo a modulação de neurotransmissores, canais iônicos e receptores neuronais. Essa atuação ampla explica sua eficácia tanto no tratamento de transtornos do humor quanto no manejo da dor crônica, especialmente de origem neuropática (STAHL, 2021).

O principal mecanismo farmacodinâmico da amitriptilina consiste na inibição da recaptação de serotonina por meio do bloqueio do transportador SERT presente na membrana pré-sináptica. Esse bloqueio impede o retorno do neurotransmissor ao neurônio de origem, aumentando sua concentração na fenda sináptica e potencializando sua ação pós-sináptica. Conforme ilustrado, o bloqueio do transportador SERT promove maior disponibilidade de serotonina na fenda sináptica, favorecendo a ativação prolongada dos receptores pós-sinápticos (Figura 2). (STAHL, 2021; BRUNTON *et al.*, 2018).

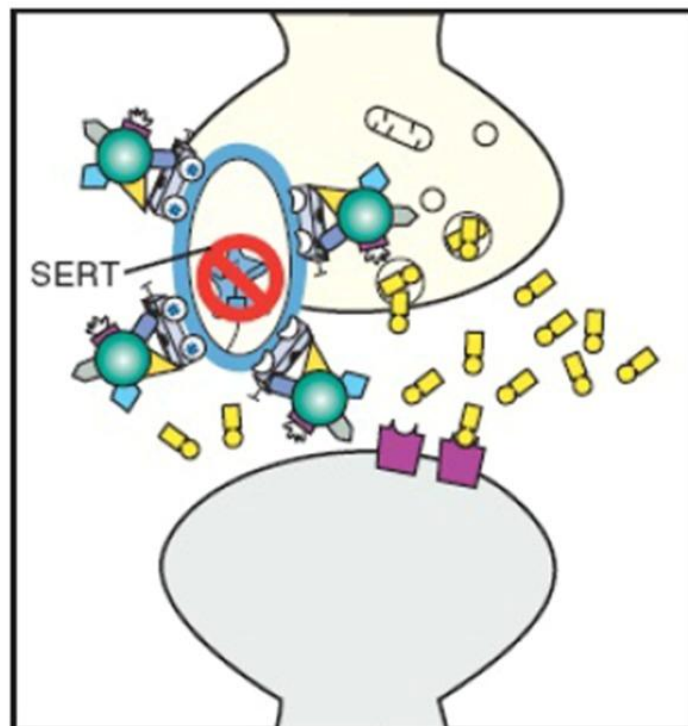


Figura 2– Inibição do transportador de serotonina (SERT) e aumento da disponibilidade de serotonina na fenda sináptica. Fonte: Adaptado de Stahl (2021) e Brunton *et al.*, (2018).

A representação esquemática demonstra que, ao inibir a recaptação da serotonina, ocorre aumento sustentado da neurotransmissão monoaminérgica. Esse mecanismo é fundamental para o fortalecimento das vias descendentes inibitórias da dor, que atuam na modulação nociceptiva na medula espinhal, justificando a eficácia da amitriptilina no tratamento da dor crônica neuropática (FINNERUP *et al.*, 2021).

No contexto da dor crônica, a elevação dos níveis de serotonina e noradrenalina fortalece as vias descendentes inibitórias da dor, responsáveis por modular a transmissão nociceptiva na medula espinhal. Essas vias exercem efeito supressor sobre os neurônios de segunda ordem do corno dorsal, reduzindo a propagação dos estímulos dolorosos (FINNERUP *et al.*, 2021).

As principais estruturas envolvidas nessa modulação descendente incluem o núcleo magno da rafe, o locus coeruleus e a substância cinzenta periaquedutal. Nessas regiões, os tricíclicos estimulam a liberação de monoaminas que atuam diretamente na inibição da dor, explicando sua eficácia em síndromes dolorosas persistentes (MOISSET *et al.*, 2020). Além da modulação monoaminérgica, a amitriptilina exerce efeito direto sobre canais de sódio voltagem-dependentes presentes nas membranas neuronais. O bloqueio desses canais reduz a excitabilidade das fibras nervosas e estabiliza a condução dos potenciais de ação, mecanismo particularmente relevante na dor neuropática (STAHL, 2021).

A amitriptilina também interfere nos canais de cálcio, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios na sinapse. Essa ação contribui para a diminuição da transmissão nociceptiva exagerada e para o controle da hipersensibilidade central observada em pacientes com dor crônica (FINNERUP *et al.*, 2021). Outro mecanismo importante envolve a modulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que desempenham papel central nos processos de sensibilização central e plasticidade sináptica. A inibição indireta desses receptores contribui para a redução da hiperalgesia e da alodinia (MOISSET *et al.*, 2020).

A amitriptilina também interage com receptores GABAérgicos, promovendo um efeito inibitório adicional sobre a atividade neuronal. Essa modulação favorece o equilíbrio entre estímulos excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central, aspecto frequentemente alterado em quadros de dor crônica (SANTOS *et al.*, 2023). A antagonização dos receptores histamínicos H1 no sistema nervoso central resulta em efeito sedativo, que, embora seja considerado um efeito adverso, pode ser terapêuticamente benéfico em pacientes com dor associada a distúrbios do sono. A

melhora da qualidade do sono contribui indiretamente para a redução da percepção dolorosa (STAHL, 2021).

De maneira semelhante, o bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos influencia o tônus autonômico e pode impactar a percepção da dor. Embora esse mecanismo esteja associado a efeitos adversos anticolinérgicos, ele também participa da modulação central da dor em determinados contextos clínicos (GOODMAN; GILMAN, 2022). Os efeitos centrais dos tricíclicos estendem-se ao sistema límbico, região envolvida no processamento emocional da dor. A modulação dessa área contribui para a redução do sofrimento emocional associado a dor crônica, aspecto fundamental na abordagem terapêutica de condições dolorosas persistentes (CARVALHO *et al.*, 2024).

Estudos demonstram que o efeito analgésico da amitriptilina tende a se manifestar mais precocemente do que o efeito antidepressivo, geralmente entre uma e duas semanas após o início do tratamento. Essa diferença temporal reforça a ideia de que os mecanismos analgésicos são parcialmente independentes da ação sobre o humor (CARDOSO *et al.*, 2022). Outro aspecto relevante do mecanismo de ação da amitriptilina é sua influência sobre a neuroplasticidade. O uso contínuo desse fármaco promove alterações adaptativas em circuitos neuronais relacionados à dor, contribuindo para a redução da sensibilização central ao longo do tempo (CARVALHO *et al.*, 2024).

Em comparação aos opioides, a amitriptilina não induz dependência física nem tolerância significativa, o que os torna opções mais seguras para o uso prolongado no manejo da dor crônica. Essa característica amplia sua aplicabilidade clínica, especialmente em pacientes que necessitam de tratamento contínuo. Dessa forma, o mecanismo de ação desse fármaco no sistema nervoso central envolve uma combinação de efeitos monoaminérgicos, iônicos e moduladores da plasticidade neuronal. Essa atuação integrada explica sua eficácia consistente no tratamento da dor crônica e fundamenta sua utilização terapêutica, desde que acompanhada de monitoramento adequado e avaliação individualizada (FINNERUP *et al.*, 2021).

2.2.4 Farmacocinética e perfil de segurança da amitriptilina

A amitriptilina apresenta um perfil farmacocinético complexo, que influencia diretamente tanto sua eficácia terapêutica quanto seu potencial de toxicidade. A

compreensão desses aspectos é fundamental para o uso racional desses fármacos no manejo da dor crônica, especialmente em tratamentos prolongados (GOODMAN; GILMAN, 2022).

Após administração oral, a amitriptilina é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, apresentando biodisponibilidade variável, geralmente entre 40% e 70%. Essa variação decorre principalmente do metabolismo hepático de primeira passagem, que pode reduzir a quantidade de fármaco disponível na circulação sistêmica (STAHL, 2021).

A elevada lipossolubilidade da amitriptilina favorece sua ampla distribuição pelos tecidos corporais, incluindo o sistema nervoso central. Essa característica permite que os fármacos atravessem facilmente a barreira hematoencefálica, alcançando concentrações adequadas nos locais de ação responsáveis pela modulação da dor (GOODMAN; GILMAN, 2022).

A amitriptilina apresenta alto volume de distribuição, acumulando-se preferencialmente em tecidos ricos em lipídios, como cérebro, fígado e tecido adiposo. Esse acúmulo tecidual contribui para a duração prolongada do efeito terapêutico, mas também aumenta o risco de toxicidade, especialmente em tratamentos contínuos (CARVALHO *et al.*, 2024).

A ligação da amitriptilina às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é elevada, podendo ultrapassar 90%. Alterações nos níveis proteicos, comuns em idosos ou pacientes com doenças crônicas, podem modificar a fração livre do fármaco e impactar sua segurança clínica (STAHL, 2021). O metabolismo da amitriptilina ocorre predominantemente no fígado, por meio das enzimas do citocromo P450, com destaque para as isoformas CYP2D6 e CYP2C19. A amitriptilina, por exemplo, é metabolizada em nortriptilina, um metabólito ativo que também contribui para o efeito terapêutico (GOODMAN; GILMAN, 2022).

Polimorfismos genéticos nas enzimas CYP2D6 e CYP2C19 explicam grande parte da variabilidade interindividual na resposta aos tricíclicos. Metabolizadores lentos podem apresentar concentrações plasmáticas elevadas mesmo em doses baixas, aumentando o risco de efeitos adversos e intoxicação (BOULANGER *et al.*, 2022). A eliminação da amitriptilina ocorre principalmente pela via renal, após biotransformação hepática. A meia-vida de eliminação é prolongada, variando entre 12 e 40 horas, o que permite administração em dose única diária, mas exige cautela em casos de insuficiência hepática ou renal (STAHL, 2021).

Do ponto de vista clínico, a meia-vida longa da amitriptilina favorece a adesão ao tratamento, aspecto importante no manejo da dor crônica. No entanto, essa mesma característica representa risco em situações de superdosagem, uma vez que o fármaco pode permanecer no organismo por vários dias (GOODMAN; GILMAN, 2022). O perfil de segurança da amitriptilina está diretamente relacionado à sua baixa seletividade farmacológica. O bloqueio de receptores muscarínicos colinérgicos resulta em efeitos como boca seca, constipação, retenção urinária e visão turva, enquanto a antagonização dos receptores histamínicos H1 provoca sedação e ganho de peso (CARDOSO *et al.*, 2022).

O bloqueio dos receptores adrenérgicos α_1 está associado à hipotensão ortostática e tontura, efeitos que podem aumentar o risco de quedas, especialmente em pacientes idosos. Por essa razão, a prescrição de tricíclicos nessa população deve ser criteriosa e acompanhada de monitoramento clínico contínuo (LLORCA *et al.*, 2021). Um dos aspectos mais graves da toxicidade da amitriptilina envolve o sistema cardiovascular. Esses fármacos bloqueiam canais de sódio nos miócitos cardíacos, podendo causar arritmias, prolongamento do intervalo QT e bloqueios de condução, sobretudo em casos de superdosagem (CARVALHO *et al.*, 2024).

Casos de intoxicação da amitriptilina constituem emergências médicas, uma vez que doses relativamente baixas, quando comparadas a outras classes, podem ser potencialmente letais. Convulsões, coma e colapso cardiovascular são manifestações clínicas descritas na literatura (GOODMAN; GILMAN, 2022). Em função desses riscos, a amitriptilina é considerada um medicamento potencialmente inadequado para idosos por algumas diretrizes internacionais, como os critérios de Beers (LLORCA *et al.*, 2021).

2.3 USO OFF LABEL DA AMITRIPTILINA NA DOR CRÔNICA

O uso *off label* refere-se à prescrição de medicamentos para indicações não formalmente aprovadas pelas agências reguladoras, como a ANVISA ou o FDA. No caso da amitriptilina seu uso no tratamento da dor crônica é uma das práticas mais consolidadas na medicina moderna, especialmente quando se trata de dores de origem neuropática. Embora não tenham sido desenvolvidos inicialmente para essa finalidade, os benefícios clínicos observados em diversos estudos impulsionaram sua aplicação terapêutica além do escopo original (SANTOS *et al.*, 2023).

A dor crônica neuropática, resultante de lesões ou disfunções no sistema nervoso somatossensorial, apresenta um desafio terapêutico significativo. Muitos pacientes não respondem adequadamente aos analgésicos convencionais, como opioides ou anti-inflamatórios não esteroidais. Nessa lacuna terapêutica, os tricíclicos surgem como uma alternativa eficaz, agindo por mecanismos distintos que modulam os sinais de dor no sistema nervoso central (MOISSET *et al.*, 2020).

O uso *off label* da amitriptilina se baseia em evidências robustas oriundas de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Esses estudos demonstram redução significativa da intensidade da dor em condições como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e fibromialgia. A dose usualmente eficaz para dor crônica é inferior àquela usada para depressão, o que contribui para um perfil de segurança mais favorável (STAHL, 2021).

Apesar da ausência de registro formal para dor, a prática é amplamente aceita nas diretrizes clínicas internacionais. O consenso da IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor) recomenda os tricíclicos em doses baixas como tratamento adjuvante. No Brasil, a literatura também reconhece sua eficácia, especialmente em contextos de atenção primária e saúde pública, onde o custo e a disponibilidade dos medicamentos são fatores decisivos (SANTOS *et al.*, 2023).

Do ponto de vista ético, o uso exige que o profissional de saúde informe claramente ao paciente que o medicamento está sendo prescrito fora da indicação aprovada, baseando-se em evidências científicas consistentes. Além disso, deve haver consentimento informado documentado, respeitando os princípios da autonomia e da não maleficência (GOODMAN *et al.*, 2022).

Embora o uso *off label* da amitriptilina é consolidada em várias especialidades médicas, ele não está isento de controvérsias. A ausência de registro para uso analgésico limita a cobertura por planos de saúde e pode expor o profissional a riscos legais em caso de eventos adversos. Por isso, a prescrição deve sempre ser justificada clinicamente, respaldada por literatura científica e registrada no prontuário (CARVALHO *et al.*, 2024).

A eficácia da amitriptilina na dor crônica parece estar ligada à sua capacidade de modular a dor a nível central, independentemente de sua ação antidepressiva. Isso é observado pelo fato de que muitos pacientes com dor neuropática experimentam alívio significativo mesmo na ausência de sintomas depressivos,

evidenciando um mecanismo de ação separado para o efeito analgésico (STAHL, 2021; FINNERUP *et al.*, 2021).

A dose terapêutica indicada para o manejo da dor geralmente é mais baixa, variando entre 10 e 75 mg/dia, quando comparada àquela utilizada no tratamento da depressão, que pode alcançar 75 a 150 mg/dia. Essa diferença contribui para a redução da incidência de efeitos adversos, aspecto especialmente relevante em populações vulneráveis, como idosos ou pacientes em uso concomitante de múltiplos fármacos (LLORCA *et al.*, 2021). Existem também indicações emergentes em que a amitriptilina vêm sendo testada, como no tratamento de cefaleias crônicas, dor orofacial e dor pélvica crônica. Apesar dos avanços, essas aplicações ainda carecem de maior volume de evidências e devem ser adotadas com mais cautela, preferencialmente no contexto de pesquisa clínica ou com respaldo de especialistas (GOODMAN *et al.*, 2022).

A prática clínica demonstrou que a resposta ao tratamento com amitriptilina é altamente individualizada. Alguns pacientes experimentam alívio substancial da dor com doses muito baixas, enquanto outros não respondem mesmo após semanas de uso. Essa variabilidade pode estar relacionada a fatores farmacogenéticos, com destaque para as enzimas do citocromo P450 que metabolizam esses fármacos (BOULANGER *et al.*, 2022).

Um desafio frequente é a adesão ao tratamento, especialmente em virtude dos efeitos adversos iniciais. Estratégias como iniciar com doses mínimas e realizar aumentos graduais são eficazes para melhorar a tolerância. Além disso, o uso preferencial à noite minimiza os impactos diurnos, como sonolência e tontura, e melhora a qualidade do sono, fator relevante no manejo da dor crônica (STAHL, 2021).

Apesar de não serem isentos de riscos, a amitriptilina continua sendo ferramentas clínicas relevantes e frequentemente indispensáveis no arsenal terapêutico contra a dor crônica. Sua aplicação é respaldada por décadas de experiência clínica, evidências científicas sólidas e recomendações de sociedades médicas respeitadas mundialmente. Em suma, o uso *off label* da amitriptilina no tratamento da dor crônica reflete a evolução do conhecimento médico e a necessidade de adaptações terapêuticas frente a desafios clínicos reais. (MOISSET *et al.*, 2020; FINNERUP *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

A metodologia desta monografia foi desenvolvida por meio de uma abordagem qualitativa, com ênfase em uma natureza exploratória. Para isso, foi adotado um procedimento de pesquisa bibliográfica, que consistiu em uma revisão da literatura existente sobre o assunto com estudos publicados entre os anos de 2015 a 2025.

Segundo Ribeiro, Picalho e Fadel (2023), a pesquisa qualitativa tem como principal objetivo compreender o significado que os participantes atribuem às suas experiências e contextos de vida. Essa abordagem valoriza a subjetividade e a interação entre pesquisador e sujeito, permitindo interpretar a realidade social a partir da perspectiva dos envolvidos. Os métodos mais utilizados incluem entrevistas, análise documental e observação, sendo especialmente adequados para investigações em que se busca apreender fenômenos complexos e contextuais. Além disso, destaca-se a flexibilidade dessa abordagem, que possibilita uma coleta e análise de dados mais abertas e adaptativas às singularidades do objeto estudado.

Segundo Weber, Firmini e Weber (2019), a pesquisa exploratória é essencial nos estudos que buscam compreender fenômenos ainda pouco investigados. Ela tem como objetivo oferecer uma visão inicial sobre um tema, possibilitando a formulação de hipóteses e delineamento de futuras pesquisas. Essa abordagem é especialmente valiosa na fase preliminar do conhecimento científico, permitindo identificar lacunas na literatura, mapear conceitos e contribuir para a construção de perguntas investigativas mais refinadas.

Na sequência, Brizola e Fantin (2016), destacam que a revisão da literatura é um processo sistemático de coleta, análise e síntese de informações já existentes sobre um tema, permitindo identificar lacunas no conhecimento. Esse tipo de pesquisa é essencial para contextualizar o estudo, pois proporciona uma visão ampla das contribuições anteriores, esclarece conceitos relevantes e estabelece a base sólida para novas investigações. Posto isso, a revisão da literatura possibilita o reconhecimento de tendências, debates e metodologias utilizadas, enriquecendo a compreensão do fenômeno em questão.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A definição clara dos critérios de inclusão e exclusão é fundamental para assegurar a qualidade metodológica e a relevância dos estudos selecionados em revisões sistemáticas ou integrativas. A definição criteriosa dos critérios de inclusão e exclusão em revisões integrativas é fundamental para garantir a qualidade metodológica e a validade dos achados (PAGE *et al.*, 2021).

Nesta monografia, a separação dos critérios de inclusão e exclusão é adotada com o objetivo de garantir a relevância e a qualidade metodológica dos estudos analisados sobre o uso *off label* da amitriptilina no tratamento de pacientes com dor crônica. Nos critérios de inclusão foram os estudos publicados nos últimos anos entre 2015 a 2025, em português, inglês ou espanhol, que abordem o uso da amitriptilina. Por outro lado, nos critérios de exclusão houve a eliminação de trabalhos duplicados, artigos incompletos e artigos que não atenderam aos objetivos do trabalho, essa separação metodológica é essencial para manter a coerência da revisão, delimitar o escopo da investigação e assegurar que os resultados obtidos.

Após a aplicação criteriosa dos critérios de inclusão e exclusão, observou-se que os estudos selecionados apresentam perfil metodológico diversificado, contemplando ensaios clínicos randomizados, estudos comparativos e revisões sistemáticas. A maior parte das publicações concentra-se no período entre 2015 e 2025, evidenciando a atualidade e relevância do tema, especialmente no que se refere ao uso da amitriptilina no manejo da dor crônica.

3.3 COLETA DE DADOS E ANÁLISE

A coleta de dados foi realizada por meio de uma busca sistematizada em bases de dados científicas como, Google acadêmico, *PubMed*, *SciELO*, *Medline*, *PEDro* e *LILACS*. Foram aplicados os filtros definidos pelos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, o que garantiu a seleção de estudos pertinentes e atualizados. Os artigos em língua estrangeira foram devidamente traduzidos com auxílio do programa Trados e Google tradutor.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, por meio da leitura crítica dos textos completos dos artigos selecionados. As informações extraídas foram organizadas em fichamentos de estudo contendo autores, ano de publicação, objetivos e metodologia. Essa abordagem permitiu identificar padrões, lacunas na

literatura, possíveis benefícios terapêuticos e limitações associadas ao uso não aprovado de amitriptilina no tratamento da dor crônica conforme a figura 3.

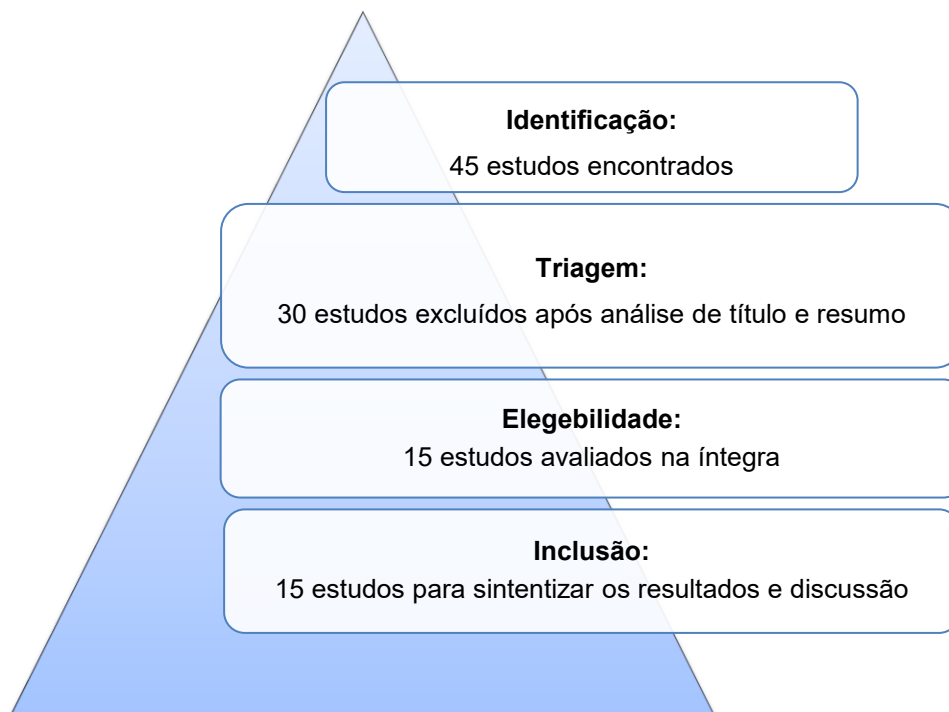


Figura 3- Fluxograma de exclusão e inclusão dos estudos. Elaborado pelas autoras (2025)

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Nesta monografia, que se baseia em uma revisão da literatura, o respeito aos direitos autorais é rigorosamente observado. Todos os textos, ideias, dados e resultados extraídos de fontes acadêmicas são devidamente citados conforme as normas vigentes de referência bibliográfica, garantindo a integridade intelectual dos autores originais. O uso ético da informação é um princípio fundamental na produção científica, sendo essencial para assegurar a credibilidade do trabalho e evitar práticas como o plágio. Assim, cada contribuição utilizada neste estudo é reconhecida em sua devida autoria, reforçando o compromisso com a honestidade acadêmica e a valorização do conhecimento científico produzido.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na primeira etapa da busca bibliográfica, foram identificados 45 estudos relacionados ao tema da pesquisa. Após a leitura dos títulos e resumos, foi realizada a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Nesse processo, 32 estudos foram excluídos, seja por não atenderem ao recorte temático, apresentarem duplicidade ou não estarem disponíveis na íntegra. Restaram, portanto, 15 artigos que cumpriram os critérios definidos e foram considerados adequados para compor a análise desta revisão, organizados no Quadro 1, que sintetiza suas principais informações (base, autores/ano, objetivo, metodologia e título).

Nesse contexto, apresenta-se a síntese dos estudos incluídos nesta revisão, organizando informações essenciais como autores, ano de publicação, base de dados, título e objetivo. Essa sistematização possibilita melhor compreensão do panorama científico atual e subsidia a discussão crítica dos resultados apresentados a seguir.

Quadro 1- Produção científica selecionada sobre a temática

Autores/Ano/Base	Título	Objetivo
Soliman <i>et al.</i> , 2025 PubMed	Farmacoterapia e neuromodulação não invasiva para dor neuropática	Comparar terapias farmacológicas e não-invasivas para dor neuropática
Moisset <i>et al.</i> , 2024 Medline	Farmacoterapia e neuromodulação não invasiva para dor neuropática	Recomendar tratamento baseado em evidências para dor neuropática
Tesfaye <i>et al.</i> , 2022 PubMed	Caminho farmacoterapêutico ótimo em adultos com neuropatia diabética dolorosa (OPTION-DM)	Comparar amitriptilina, duloxetina e pregabalina na neuropatia diabética
Barohn, <i>et al.</i> , 2021 Medline	Intervenção assistida pelo paciente para neuropatia (PAIN-CONTRoLS)	Avaliar a efetividade comparativa de fármacos, incluindo nortriptilina

Bayanl, <i>et al.</i> , 2021 PubMed	Efeito analgésico da duloxetina comparado à nortriptilina em pacientes com neuropatia dolorosa	Comparar duloxetina e amitriptilina em neuropatia diabética dolorosa
Urquhar <i>et al.</i> , 2018 Medline	Eficácia da amitriptilina em baixa dose para lombalgia crônica	Testar eficácia da amitriptilina em baixa dose para lombalgia crônica
Najafipour, M. <i>et al.</i> , 2017 PubMed	Comparação entre duloxetina e nortriptilina na dor neuropática diabética	Comparar duloxetina e nortriptilina em neuropatia diabética
Finnerup, <i>et al.</i> , 2015 Medline	Farmacoterapia para dor neuropática em adultos	Revisar eficácia de fármacos para dor neuropática, incluindo tricíclicos
Moore <i>et al.</i> , 2015 PubMed	Amitriptilina para dor neuropática em adultos	Avaliar eficácia da amitriptilina em dor neuropática
Perrot, <i>et al.</i> , 2025 PubMed	Amitriptilina na fibromialgia: efeitos sobre dor, sono e cognição	Avaliar eficácia da amitriptilina em fibromialgia
Lima <i>et al.</i> , 2024 SciELO	Uso de amitriptilina no tratamento de lombalgias crônicas	Avaliar amitriptilina em lombalgia crônica
Nunes filho <i>et al.</i> , 2024 Medline	Efeitos comparativos da amitriptilina e duloxetina em lombalgia crônica	Comparar amitriptilina e duloxetina em lombalgia crônica
Oliveira, <i>et al.</i> , 2018 Lilacs	Amitriptilina: um levantamento bioinformático	Avaliar mecanismos bioquímicos da amitriptilina na dor neuropática
Brown, <i>et al.</i> , 2016 PEDro	Amitriptilina versus gabapentina na dor neuropática em crianças	Testar eficácia da amitriptilina vs gabapentina em crianças com dor neuropática

Cavalcante, <i>et al.</i> , 2020 Lilacs	Relevância da amitriptilina no tratamento da dor muscular facial crônica	Avaliar o uso da amitriptilina na dor facial crônica
--	--	--

4.1 EFICÁCIA DA AMITRIPTILINA NO MANEJO DE DIFERENTES DORES CRÔNICAS

Soliman *et al.*, (2025) destacaram, em uma revisão sistemática abrangente, que os tricíclicos, especialmente a amitriptilina, mantêm posição central como fármacos de primeira linha no tratamento da dor neuropática. Os autores demonstraram que, apesar da emergência de alternativas modernas como pregabalina e duloxetina, os tricíclicos apresentam eficácia semelhante na redução da intensidade dolorosa e na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os autores reforçam que a amitriptilina se mostra particularmente benéfica em pacientes com insônia concomitante, devido ao seu perfil sedativo.

Em consonância com esses achados, Moisset *et al.*, (2024) apresentaram diretrizes baseadas em evidências que corroboram a utilização da amitriptilina em contextos de dor neuropática, destacando sua relevância clínica mesmo após décadas de uso. Entretanto, os autores alertam que o risco de efeitos adversos anticolinérgicos deve ser considerado, sobretudo em pacientes idosos. Tesfaye *et al.*, (2022), por meio do ensaio OPTION-DM, testaram diferentes caminhos farmacológicos para neuropatia diabética dolorosa, comparando amitriptilina, duloxetina e pregabalina. O ensaio demonstrou que não houve diferença significativa entre os três tratamentos em monoterapia, todos resultando em reduções de dor de magnitude semelhante. Contudo, quando houve necessidade de associação entre fármacos, observou-se um aumento considerável na proporção de pacientes que responderam positivamente, reforçando o valor da terapia combinada.

Esse resultado é consistente com o estudo conduzido por Barohn *et al.*, (2021), no projeto PAIN-CONTRoLS, que também avaliou a amitriptilina e concluiu que, embora nenhum fármaco tenha se mostrado claramente superior, os tricíclicos mantêm desempenho robusto e comparável ao de duloxetina. Esses achados sustentam a validade clínica dos tricíclicos no manejo da dor crônica neuropática. Na mesma linha, Bayani *et al.*, (2021) compararam duloxetina e amitriptilina em pacientes com neuropatia diabética e verificaram que ambos os fármacos reduziram significativamente os escores de dor, sem diferença estatística entre eles.

Resultados semelhantes foram encontrados por Najafipour *et al.*, (2017), que reforçaram a equivalência clínica entre os dois tratamentos. Essas comparações evidenciam que a escolha entre tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina deve levar em conta fatores individuais, como perfil de comorbidades, tolerabilidade e custo, mais do que diferenças objetivas de eficácia.

No campo da lombalgia crônica, Urquhart *et al.*, (2018) demonstraram que a amitriptilina em baixa dose resultou em melhora funcional significativa após três meses de tratamento, embora essa resposta não tenha sido mantida após seis meses de acompanhamento. Esse achado foi aprofundado pela revisão integrativa de Lima *et al.*, (2024), que concluiu que a amitriptilina pode oferecer benefícios adicionais quando há distúrbios do sono associados, devido ao seu efeito sedativo, embora o impacto sobre a dor isolada ainda seja limitado.

Em complemento, Nunes Filho *et al.*, (2024) realizaram um ensaio clínico comparativo entre amitriptilina e duloxetina, demonstrando que ambas melhoraram a dor lombar e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a duloxetina apresentou maior consistência nos resultados, enquanto a amitriptilina se mostrou mais custo-efetiva, reforçando seu papel em sistemas de saúde com recursos limitados.

A fibromialgia, outra condição de dor crônica frequentemente estudada, foi abordada por Perrot *et al.*, (2025), que identificaram efeitos positivos da amitriptilina não apenas na redução da dor, mas também na melhora da qualidade do sono, da fadiga e da cognição. Esses achados reforçam o caráter multimodal do fármaco e ampliam seu escopo de aplicação clínica para além da dor neuropática.

Tais resultados dialogam com achados prévios de revisões amplas, como as conduzidas por Finnerup *et al.*, (2015) e Moore *et al.*, (2015), que já destacavam que, apesar de a eficácia da amitriptilina não ser universal, uma parcela relevante dos pacientes apresenta alívio substancial da dor, especialmente quando os sintomas incluem distúrbios do sono e sintomas depressivos leves.

No campo pediátrico, Brown *et al.*, (2016) compararam amitriptilina e gabapentina em crianças com dor neuropática e observaram que ambas as terapias resultaram em melhora significativa da dor e do sono, sem diferenças substanciais entre elas. Esse resultado demonstra que a amitriptilina pode ser considerada uma alternativa viável mesmo em populações mais jovens, embora a literatura ainda seja limitada e baseada em estudos de curto prazo.

Por fim, Cavalcante *et al.*, (2020) abordaram a dor facial crônica e reforçaram a utilidade dos tricíclicos, incluindo a amitriptilina, destacando reduções substanciais nos sintomas dolorosos e ganhos funcionais relevantes. No entanto, os autores ressaltam que os eventos adversos foram recorrentes, exigindo cautela na prescrição. De forma integrada, observa-se que os estudos mais recentes consolidam a posição dos tricíclicos como fármacos eficazes no manejo da dor crônica, com resultados comparáveis aos de medicamentos de gerações mais novas. Revisões de peso já indicavam esse potencial, embora ressaltassem que apenas parte dos pacientes atinge alívio substancial da dor. Comparações diretas mostram equivalência entre tricíclicos e SNRIs, enquanto aplicações em condições específicas, como lombalgia e fibromialgia, expandem o campo de utilização da amitriptilina.

Assim, a análise integrada da literatura demonstra que a amitriptilina segue sendo um recurso terapêutico importante e de alta relevância clínica no manejo da dor crônica, destacando-se pela eficácia consistente, pela versatilidade de indicações e pelo custo reduzido, apesar das limitações associadas ao seu perfil de efeitos adversos.

4.2 BENEFÍCIOS E LIMITAÇÕES DO USO *OFF-LABEL*

Soliman *et al.*, (2025) ressaltaram que o principal benefício do uso da amitriptilina no manejo da dor crônica reside na sua eficácia clínica consolidada ao longo de décadas, aliada ao baixo custo e à ampla disponibilidade nos sistemas de saúde. Os autores destacam ainda que, além da redução da dor neuropática, a amitriptilina proporciona benefícios adicionais, como melhora do sono e da qualidade de vida, o que reforça seu papel no manejo multimodal da dor.

Em consonância com esses achados, Moisset *et al.*, (2024) apontaram que, embora os tricíclicos sejam recomendados como fármacos de primeira linha, a tolerabilidade deve ser cuidadosamente considerada, especialmente em pacientes idosos. Nessa população, o risco de efeitos adversos como hipotensão postural, retenção urinária e confusão mental é significativamente maior, o que pode limitar o uso prolongado da amitriptilina.

Tesfaye *et al.*, (2022), no ensaio OPTION-DM, observaram que a amitriptilina em monoterapia apresentou benefícios clínicos equivalentes aos da duloxetina e da pregabalina no tratamento da neuropatia diabética dolorosa. No entanto, os autores

ressaltam que o uso isolado do fármaco não foi suficiente para todos os pacientes, sendo necessária a associação medicamentosa em grande parte dos casos.

Essa necessidade de combinação farmacológica pode ser interpretada tanto como uma limitação da monoterapia com tricíclicos quanto como um benefício terapêutico. A associação com outros agentes resultou em aumento da taxa de resposta clínica, sem perda relevante de segurança, desde que realizada de forma racional e monitorada. Em consenso, Barohn *et al.*, (2021) reforçaram que a amitriptilina apresentou utilidade comparável à duloxetina, embora não tenha se destacado de forma superior em relação às demais opções disponíveis.

Segundo esses autores, a equivalência terapêutica observada evidencia a importância da escolha individualizada do fármaco, levando em consideração características clínicas, perfil de efeitos adversos e preferências do paciente. Dessa forma, os tricíclicos permanecem válidos no arsenal terapêutico, ainda que não representem uma opção superior em todos os contextos clínicos.

Bayani *et al.*, (2021) e Najafipour *et al.*, (2017), ao compararem amitriptilina e duloxetina em pacientes com neuropatia diabética dolorosa, reforçaram a equivalência entre os tratamentos. O principal benefício observado nesses ensaios foi a confirmação de que os tricíclicos continuam sendo alternativas eficazes e custo-efetivas frente a medicamentos mais onerosos, como os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Entretanto, uma limitação importante evidenciada nesses estudos foi o perfil de eventos adversos, já que a amitriptilina apresentou maior incidência de sonolência e boca seca, fatores que podem comprometer a adesão ao tratamento, especialmente em pacientes mais sensíveis aos efeitos anticolinérgicos. No contexto da lombalgia crônica, Urquhart *et al.*, (2018) demonstraram benefícios modestos da amitriptilina em baixa dose, com melhora funcional e redução da incapacidade em curto prazo. Esses achados foram ampliados pela revisão de Lima *et al.*, (2024), que apontou ganhos adicionais na qualidade do sono como fator positivo relevante no uso do tricíclico.

Entretanto, ambos os estudos reforçam que a amitriptilina não deve ser encarada como solução isolada para a lombalgia crônica, uma vez que sua eficácia na redução direta da dor mostrou-se limitada. Nunes Filho *et al.*, (2024) também confirmaram a eficácia do fármaco, mas destacaram que a duloxetina apresentou resultados mais consistentes ao longo do acompanhamento clínico. Nesse cenário,

a amitriptilina apresenta-se como uma opção vantajosa do ponto de vista do custo e dos efeitos secundários positivos sobre o sono, embora limitada em relação a um efeito analgésico robusto e sustentado na lombalgia crônica.

Em condições mais complexas, como a fibromialgia, Perrot *et al.*, (2025) reforçaram o papel multimodal da amitriptilina, evidenciando melhora significativa não apenas da dor, mas também do sono, da fadiga e da cognição. Esse conjunto de benefícios diferencia o tricíclico de outros analgésicos clássicos, ampliando seu escopo terapêutico. Entretanto, os autores enfatizam que a adesão ao tratamento foi prejudicada em parte dos pacientes devido aos efeitos adversos, principalmente sedação diurna e ganho de peso. Situação semelhante foi descrita por Cavalcante *et al.*, (2020) no contexto da dor facial crônica, em que os benefícios analgésicos foram claros, mas limitados pela baixa tolerabilidade.

Na população pediátrica, Brown *et al.*, (2016) apresentaram um aspecto relevante ao demonstrar que a amitriptilina possui potencial equivalente à gabapentina na redução da dor neuropática e na melhora do sono em crianças. O principal benefício identificado foi a não inferioridade do tricíclico frente a um anticonvulsivante amplamente utilizado nessa faixa etária. Todavia, a principal limitação observada foi a escassez de estudos de longo prazo em pediatria, o que impede recomendações definitivas quanto à segurança e eficácia prolongadas da amitriptilina nesse grupo populacional.

Revisões de base conduzidas por Finnerup *et al.*, (2015) e Moore *et al.*, (2015) já haviam destacado que os benefícios da amitriptilina estão mais relacionados à melhora global do paciente do que à obtenção de analgesia absoluta. Esses autores ressaltam que apenas uma parcela dos pacientes atinge alívio substancial da dor, o que representa uma limitação clínica relevante.

De forma integrada, observa-se que os benefícios mais consistentes do uso *off-label* da amitriptilina incluem eficácia comprovada em dor neuropática e fibromialgia, baixo custo, melhora associada do sono e versatilidade de uso em diferentes síndromes dolorosas. Em contrapartida, suas principais limitações envolvem baixa tolerabilidade devido aos efeitos anticolinérgicos, necessidade frequente de associação medicamentosa, resposta variável entre pacientes e evidência ainda insuficiente em alguns grupos populacionais.

4.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E ÉTICAS DO USO *OFF-LABEL*

Soliman *et al.*, (2025) destacaram que, embora a amitriptilina seja amplamente utilizada no manejo da dor neuropática, em muitos países seu uso ainda se configura como *off-label*, uma vez que as indicações oficiais descritas em bula permanecem restritas aos transtornos depressivos. Essa condição gera implicações clínicas relevantes, pois, ao mesmo tempo em que a prática é sustentada por evidências robustas e diretrizes internacionais, também impõe dilemas éticos relacionados à prescrição, especialmente quanto à necessidade de informar o paciente sobre os riscos, benefícios e a ausência de registro formal para a indicação analgésica.

Esse posicionamento vai ao encontro das considerações de Moisset *et al.*, (2024), que enfatizaram o consentimento informado como ferramenta central para a garantia da autonomia do paciente. Os autores recomendam que os profissionais de saúde expliquem de forma clara que se trata de um uso fora da bula, ainda que amplamente respaldado por evidências científicas e por recomendações de sociedades médicas. Nesse contexto, Tesfaye *et al.*, (2022), por meio do ensaio OPTION-DM, reforçaram que a amitriptilina apresenta papel terapêutico comparável ao de outras opções modernas no manejo da neuropatia diabética dolorosa.

Entretanto, os autores ressaltam que, por se tratar de um uso não aprovado por diversas agências regulatórias, a decisão clínica deve considerar não apenas os benefícios esperados, mas também os aspectos legais e éticos envolvidos. Nesse sentido, Barohn *et al.*, (2021), salientaram que a utilização de fármacos como a amitriptilina exige cautela ética, uma vez que a ausência de registro específico pode gerar dificuldades na cobertura por planos de saúde e expor o prescritor a questionamentos judiciais em situações de eventos adversos graves.

Bayani *et al.*, (2021) e Najafipour *et al.*, (2017) chamaram atenção para um ponto central da prática clínica: a responsabilidade do profissional em justificar de forma adequada a escolha terapêutica. Os resultados desses estudos demonstraram que tanto a duloxetina quanto a amitriptilina foram eficazes, sem diferenças significativas nos desfechos clínicos. Dessa forma, a escolha por um tricíclico deve estar fundamentada não apenas em evidência científica, mas também em documentação clínica que comprove a adequação do tratamento ao perfil do paciente, reduzindo riscos éticos e legais.

No contexto da lombalgia crônica, Urquhart *et al.*, (2018) destacaram que a eficácia da amitriptilina foi modesta e de curta duração, o que levanta um dilema ético relevante: até que ponto é justificável manter o paciente em uso de uma medicação cujos benefícios são limitados frente aos riscos de eventos adversos? Essa mesma preocupação foi discutida por Lima *et al.*, (2024), que enfatizaram a necessidade de acompanhamento próximo e reavaliação periódica da efetividade terapêutica.

Nessa perspectiva, Nunes Filho *et al.*, (2024) também ressaltaram que, apesar do benefício clínico observado com a amitriptilina, a duloxetine apresentou maior consistência nos resultados. Esse achado levanta questionamentos éticos quanto à priorização de um fármaco utilizado *off-label* em detrimento de uma medicação aprovada especificamente para o tratamento da dor crônica. Na fibromialgia, Perrot *et al.*, (2025) reforçaram que o uso da amitriptilina, apesar de eficaz, deve ser acompanhado de discussões francas com os pacientes acerca dos possíveis efeitos colaterais e da natureza *off-label* da prescrição. O princípio da transparência, segundo os autores, é essencial para evitar conflitos éticos relacionados à confiança entre paciente e profissional de saúde.

O mesmo raciocínio se aplica ao estudo de Cavalcante *et al.*, (2020), que analisou o uso de tricíclicos na dor facial crônica. Embora os benefícios analgésicos tenham sido consistentes, os autores destacaram que a comunicação clara sobre riscos, limitações da evidência científica e expectativas terapêuticas constitui dever ético fundamental do profissional de saúde.

O estudo pediátrico de Brown *et al.*, (2016) apresenta um dos cenários mais sensíveis do ponto de vista ético na prática clínica: a prescrição de amitriptilina em crianças. Apesar de os resultados indicarem eficácia e segurança em curto prazo, a ausência de dados robustos sobre os efeitos em longo prazo reforça a necessidade de cautela extrema. Os autores enfatizam que esse uso deve ser acompanhado de discussões aprofundadas com pais ou responsáveis legais, além de monitoramento rigoroso.

De forma integrada, revisões conduzidas por Finnerup *et al.*, (2015) e Moore *et al.*, (2015) já destacavam que o uso da amitriptilina, embora frequente, exige uma postura ética sustentada em três pilares fundamentais: informação clara ao paciente, registro adequado da justificativa clínica em prontuário e monitoramento sistemático

dos efeitos adversos. A não observância desses princípios pode expor o prescritor a responsabilidades legais e comprometer a relação de confiança terapêutica.

Assim, observa-se que o uso *off-label* da amitriptilina, embora sustentado por evidências consistentes de eficácia clínica, carrega implicações éticas que não podem ser negligenciadas. Os benefícios terapêuticos devem ser equilibrados com a transparência na comunicação, a documentação adequada das decisões médicas e o respeito à autonomia do paciente.

4.4 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO USO *OFF-LABEL*

Soliman *et al.*, (2025) ressaltaram que o manejo da dor neuropática envolve não apenas a prescrição médica, mas também a atuação integrada de outros profissionais de saúde, entre eles o farmacêutico clínico. Os autores destacaram que, diante do uso da amitriptilina, o farmacêutico pode exercer papel central na avaliação individual do risco-benefício, orientando pacientes quanto aos efeitos colaterais, às interações medicamentosas e à necessidade de ajustes posológicos, especialmente em indivíduos polimedicados.

Essa visão é reforçada por Moisset *et al.*, (2024), que incluíram em suas recomendações a importância da educação multiprofissional no manejo da dor crônica. Segundo os autores, os farmacêuticos configuram-se como peças-chave para o acompanhamento da adesão terapêutica e para a farmacovigilância de eventos adversos, contribuindo para o uso mais seguro e racional da amitriptilina fora das indicações formais.

No ensaio *OPTION-DM*, Tesfaye *et al.*, (2022) demonstraram que a combinação de fármacos aumenta a taxa de resposta clínica em pacientes com neuropatia diabética dolorosa. Nesse contexto, o papel do farmacêutico torna-se ainda mais relevante, uma vez que a associação da amitriptilina com pregabalina ou duloxetina exige monitoramento cuidadoso para prevenir interações medicamentosas e minimizar riscos relacionados à toxicidade.

Em consonância com esses achados, Barohn *et al.*, (2021) reforçaram que a escolha da amitriptilina como opção terapêutica demanda acompanhamento próximo, dado que os tricíclicos apresentam maior probabilidade de reações adversas. A atuação do farmacêutico, nesse cenário, favorece a identificação precoce de intolerâncias, bem como a tomada de decisão quanto ao ajuste ou à suspensão da medicação em conjunto com a equipe médica.

Nos estudos conduzidos por Bayani *et al.*, (2021) e Najafipour *et al.*, (2017), que compararam nortriptilina e duloxetine, evidenciou-se que a escolha terapêutica deve considerar o perfil clínico individual do paciente. O farmacêutico, nesse contexto, desempenha papel consultivo e educativo, auxiliando médicos e pacientes a ponderar fatores como custo, tolerabilidade e presença de condições associadas, como distúrbios do sono, que podem favorecer o uso de tricíclicos.

Essa função de aconselhamento contribui para uma prescrição mais racional e eticamente embasada do uso *off-label* da amitriptilina, reforçando a integração do farmacêutico nas decisões terapêuticas. Na lombalgia crônica, Urquhart *et al.*, (2018) e Lima *et al.*, (2024) destacaram que o efeito analgésico da amitriptilina é limitado e que a adesão ao tratamento pode ser comprometida por eventos adversos.

Nesses casos, o farmacêutico desempenha papel fundamental na avaliação contínua da adesão terapêutica, identificando motivos de abandono do tratamento e propondo estratégias para mitigar efeitos adversos. Medidas como ajustes de dose, orientações sobre administração noturna e recomendações de hidratação para reduzir sintomas como boca seca podem contribuir para a continuidade do tratamento. De modo semelhante, Nunes Filho *et al.*, (2024) reforçaram que a análise de custo-efetividade deve ser considerada no manejo da dor crônica. O farmacêutico ocupa posição privilegiada nesse campo, auxiliando tanto gestores de saúde quanto pacientes na tomada de decisões relacionadas ao uso racional de recursos e à escolha da terapêutica mais adequada.

No estudo de Perrot *et al.*, (2025), observou-se que a amitriptilina exerceu impacto positivo não apenas na dor da fibromialgia, mas também em aspectos como sono e cognição. Esse resultado amplia o papel do farmacêutico para além da dispensação, exigindo uma abordagem educativa holística, na qual o profissional orienta o paciente a reconhecer os múltiplos benefícios da terapia e a identificar sinais de alerta que indiquem a necessidade de reavaliação clínica.

No campo pediátrico, Brown *et al.*, (2016) ressaltaram que a prescrição de amitriptilina em crianças com dor neuropática exige monitoramento rigoroso. O farmacêutico atua como elo de segurança, acompanhando de perto a evolução clínica, revisando interações medicamentosas e apoiando os familiares no entendimento da prescrição *off-label*, especialmente diante da escassez de evidências de longo prazo nessa faixa etária.

Portanto, Cavalcante *et al.*, (2020), ao analisarem a dor facial crônica, reforçaram a necessidade de suporte multiprofissional no uso de tricíclicos. Nesse cenário, o farmacêutico assume responsabilidade central na implantação de práticas de farmacovigilância ativa, na notificação de eventos adversos e na educação em saúde. De forma integrada, observa-se que os estudos convergem no reconhecimento do farmacêutico como ator essencial no uso *off-label* da amitriptilina, seja pela orientação direta ao paciente, pelo apoio técnico à equipe médica ou pela garantia de segurança e racionalidade terapêutica. O papel desse profissional não se restringe à dispensação do medicamento, estendendo-se ao acompanhamento clínico, à farmacovigilância e à mediação ética entre evidência científica, decisão médica e autonomia do paciente.

5 CONCLUSÃO

A partir da análise crítica dos estudos selecionados, confirmou-se que a dor crônica constitui uma condição complexa, multifatorial e de elevada relevância em saúde pública, demandando intervenções terapêuticas que considerem não apenas os aspectos fisiológicos, mas também os componentes biopsicossociais envolvidos na experiência dolorosa. Nesse cenário, a amitriptilina destaca-se como uma alternativa terapêutica consolidada e cientificamente fundamentada no manejo da dor crônica, especialmente nas síndromes de origem neuropática, fibromialgia e dores musculoesqueléticas persistentes.

Os achados desta revisão evidenciam que a eficácia da amitriptilina no controle da dor está diretamente relacionada à sua atuação multifatorial no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação envolve o fortalecimento das vias descendentes inibitórias da dor, por meio do aumento da disponibilidade sináptica de serotonina e noradrenalina, além da modulação de canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes e da influência sobre receptores envolvidos na sensibilização central. Esses mecanismos justificam seu efeito analgésico consistente, o qual se manifesta independentemente da presença de alterações do humor, reforçando sua aplicabilidade específica no contexto da dor crônica.

Outro aspecto relevante identificado refere-se ao perfil posológico. As doses empregadas para o manejo da dor crônica são, em geral, inferiores às utilizadas em outras indicações clínicas, o que favorece melhor tolerabilidade e menor incidência de efeitos adversos quando há prescrição criteriosa e acompanhamento adequado. Ainda assim, não se pode negligenciar o potencial de eventos adversos relacionados à sua baixa seletividade farmacológica, como efeitos anticolinérgicos, sedação, hipotensão ortostática e riscos cardiovasculares, especialmente em populações vulneráveis. Dessa forma, a individualização terapêutica e a avaliação contínua da relação risco-benefício tornam-se imprescindíveis.

No que diz respeito ao uso *off label*, verificou-se que, embora não haja aprovação regulatória formal específica para a indicação analgésica, a utilização da amitriptilina na dor crônica é amplamente respaldada por evidências científicas robustas e por recomendações de diretrizes internacionais. Tal prática, quando fundamentada em literatura consistente, acompanhada de registro adequado e consentimento esclarecido do paciente, encontra respaldo ético e clínico, configurando-se como estratégia terapêutica legítima e responsável.

Destaca-se, nesse contexto, a atuação estratégica do farmacêutico, cuja participação é essencial na promoção do uso racional da amitriptilina. A orientação adequada ao paciente, o monitoramento de possíveis reações adversas, a identificação de interações medicamentosas e o acompanhamento da adesão terapêutica contribuem significativamente para a segurança e efetividade do tratamento. A atenção farmacêutica, portanto, consolida-se como componente indispensável na assistência integral ao paciente com dor crônica.

Diante do exposto, conclui-se que a amitriptilina representa uma opção terapêutica eficaz, acessível e respaldada por evidências consistentes no tratamento da dor crônica, desde que utilizada de forma individualizada, monitorada e inserida em abordagem multiprofissional. Apesar da consolidação de seu uso na prática clínica, evidencia-se a necessidade de novos estudos longitudinais, especialmente no contexto nacional, que aprofundem a análise de segurança, eficácia e custo-efetividade, contribuindo para o fortalecimento das bases científicas e para o aprimoramento contínuo do cuidado aos pacientes que convivem com a dor crônica.

REFERÊNCIAS

- ABREU, C. M. **Antidepressivos: para além da depressão**. 2020. Tese (Doutorado). Disponível em: <<https://repositorioaberto.up.pt/handle/10216/130482>>. Acesso em: 18 mar. 2025.
- ANICETO, D. L. F. P. **Anvisa e o uso off-label de medicamentos: as relações entre evidência e regulação**. 2019. Disponível em: <<https://repositorio.unb.br>>. Acesso em: 14 jan. 2025.
- ASHINA, M. *et al.* Chronic pain and stress: a comprehensive review. **The Lancet Neurology**, v.20, n.10, p.857-870, 2021. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS14744422\(21\)002153/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS14744422(21)002153/fulltext)> Acesso em: 01 abr. 2026.
- ANTÔNIO, N. C. L.; ARAÚJO, A. T.; SOUSA, O. F. Prescrição off label de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação. **Journal of Health Sciences Institute**, v.39, n.1, p.5460, 2021. Disponível em: <<https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics>>. Acesso em: 09 nov. 2024.
- ARAÚJO, P. C. S. **Percepção de pessoas acerca da dor crônica e práticas utilizadas no seu controle**. 2015. 102 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina e Saúde Humana) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.bahiana.edu.br>>. Acesso em: 21 dez. 2024.
- ASCENÇÃO, M. D.; LUSTOSA, V. R.; SILVA, L. J. Canabinoides no tratamento da dor crônica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 3, 2016. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br>>. Acesso em: 03 mar. 2025.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. *et al.* **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. 13. ed. New York: McGraw Hill Education, 2018. Disponível em: <<https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2189>>. Acesso em: 01 abr. 2026.
- BARRETO, S. S.; CRUZ, É. A.; COSTA, A. L. S. Eficácia a curto e longo prazo do uso off-label de antidepressivos no desempenho clínico e acadêmico. RESIC: **Revista dos Seminários de Iniciação Científica da Faculdade Atenas**, Paracatu, v. 9, n. 2, 2025. Disponível em: <<https://faculdadeatenas.edu.br/revista>>. Acesso em: 18 fev. 2025.
- BAROHN, R. J.; HERBELIN, L. L.; WOLFE, G. I.; *et al.* Patient-assisted intervention for neuropathy: comparison of treatment in real life situations (PAIN-CONTRoLS). **JAMA Neurology**, Chicago, v. 78, n. 1, p. 68-76, jan. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3524>>. Acesso em: 11 mar. 2026.
- BAYANI, M.; MOAZAMMI, B.; FADAEI-JOUYBARI, F.; *et al.* Analgesic effect of duloxetine compared to nortriptyline in patients with painful neuropathy: a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v.12,n.1,p.29-34,2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.22088/cjim.12.1.29>>. Acesso em: 9 mar 2026.

BEZERRA, L. M. R. *et al.* Transtornos de humor em idosos: descrição atualizada da literatura em uma revisão bibliográfica. **RECIMA21- Revista Científica Multidisciplinar**, v. 5, n. 3, p. 43-50, 2024. Disponível em: <<https://recima21.com.br>>. Acesso em: 09 jan. 2025.

BERTOLINI, A. C.; GUIMARÃES, A. S.; ANDRADE, T. M. Antidepressivos no manejo da dor crônica: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Dor**, v. 3, n. 1, p. 28-35, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/brjd>>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BOULANGER, A. *et al.* Pharmacokinetics and safety of tricyclic antidepressants: focus on genetic variability. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 42, n. 3, p. 218–224,2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 03 mar. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 3 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa>>. Acesso em: 18 out. 2024.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. **Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica**. Diário Oficial da União, Brasília,DF,1nov.2018. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br>>. Acesso em: 06 fev. 2025.

BRITO, L. M. *et al.* Desenvolvimento de antidepressivos: conduta farmacológica baseada em neuroquímica. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.10,n.5,p.32623273,2024. Disponível em: <<https://periodicorease.pro.br>>. Acesso em: 22 nov. 2024.

BRIZOLA, J.; FANTIN, N. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. **Revista de Educação do Vale do Arinos- RELVA**, v. 3, n. 2, 2016. Disponível em :<<https://periodicos.unemat.br>>. Acesso em: 11 mar. 2025.

BULCÃO, C. M. F. *et al.* O manejo farmacológico da dor neuropática em pacientes pediátricos. **Revista Ibero-Americana de Saúde e Envelhecimento**, São Paulo, v. 6,n.1,2025. Disponível em: <<https://revistaenvelhecimento.com>>. Acesso em: 17 fev. 2025.

BALLANTYNE, J. C.; RATHMELL, J. P. Bonica's Management of Pain. **Philadelphia:LippincottWilliams&Wilkins**,2018. Disponível em: <<https://books.google.com/books?id=bonica-management-pain>>Acesso em: 11 fev. 2025.

CAETANO, R. *et al.* Incorporação e uso de medicamentos no Sistema Único de Saúde: mudanças e riscos com os novos atos normativos do Ministério da Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v.39, e00148222, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/7FqC9F3cKxM9KjzHqTjYGH/?lang=pt>. Acesso em: 11 fev. 2025.

CARDOSO, M. C. *et al.* Uso de antidepressivos tricíclicos no tratamento da dor crônica: revisão narrativa. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 49, n. 1, p. 45–52, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/WkqF5Q4sY6Fv5M4n6xwJ8pH/?lang=pt>. Acesso em: 16 jan. 2025.

CÔTÉ, P. *et al.* The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Rheumatology**, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS26659913\(21\)000348/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS26659913(21)000348/fulltext). Acesso em: 11 abr. 2025.

CARVALHO, A. L. *et al.* Neuroplasticity and chronic pain: implications for pharmacological treatment. **Journal of Pain Research**, v. 17, p. 1123–1136, 2024. Disponível em: <https://www.dovepress.com/neuroplasticityandchronicpainimplicationsforpharmacological-treatment-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>. Acesso em: 07 mar. 2025.

CARVALHO, M. L. O desafio do uso off label de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, v.34, n.1, p.12, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/9K7KzXnYtYxYFqg8hFJxW7K/?lang=pt>. Acesso em: 19 nov. 2024.

CARVALHO, T. A. *et al.* Neuroplasticidade e modulação da dor crônica por antidepressivos tricíclicos. **Arquivos Brasileiros de Psicofarmacologia**, v. 29, n. 1, p.1220, 2024. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/psicofarmacologia/article/view>. Acesso em: 28 fev. 2025.

CAVALCANTE, S. K. D. S. *et al.* A relevância de fármacos antidepressivos para o tratamento de disfunções musculares faciais crônicas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.12, n.10, e4729, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4729>. Acesso em: 10 jan. 2025.

DELPHIM, L. N. O.; ROSATI, A. R. O tratamento farmacológico na dor crônica dos portadores de fibromialgia. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v.10, n.11, p.60176035, nov.2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/15467>. Acesso em: 18 fev. 2025.

DRUDE, B. M. Planos de saúde e a ausência de cobertura para medicamentos off-label. **Revista Presença**, Lisboa, v.2, n.3, p.92105, 2023. Disponível em: <https://revistapresenca.pt/index.php/presenca/article/view>. Acesso em: 09 jan. 2025.

EGUALE, T *et al.* Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 1, p. 55–63, 2016. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2479981>> Acesso em: 09 març. 2026.

FERREIRA, M. S. *et al.* Os motivos e os riscos do uso off label de medicamentos em crianças até dois anos de idade: uma revisão narrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.15, n.10, 2022. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11179>>. Acesso em: 03 fev. 2025.

FERREIRA, V. E. N.; LEAL, P. D. S. T. *et al.* Medicamentos off-label e a responsabilidade médica. **Revista Jurídica da Universidade Federal Rural do SemiÁrido**, Mossoró, v.10, n.2, p.134148, 2024. Disponível em: <<https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/revjuridica/article/view>>. Acesso em: 14 dez. 2024.

FINNERUP, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575710/>>. Acesso em: 17 fev. 2025.

FINNERUP, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 9, p. 756-767, 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00255-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00255-5)>. Acesso em: 09 jan. 2025.

FORD, A. C. *et al.* Low-dose amitriptyline for irritable bowel syndrome: ATLANTIS, a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial in primary care. **The Lancet**, v.402, n.10407, p.14411452, 2023. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01523-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01523-4)>. Acesso em: 21 fev. 2025.

FREITAS, Y. S. *et al.* Reações adversas por uso de medicamentos off-label no âmbito hospitalar: uma revisão integrativa. **Revista Delos**, v.17, n.61, 2024. Disponível em: <<https://revistadelos.com/index.php/delos/article/view>>. Acesso em: 13 nov. 2024.

GALATI, A. L. S.; LOPES, A. L. M. Uso off label de medicamentos para o tratamento da obesidade: uma revisão integrativa. **Revista Científica de Saúde e Educação**, Ribeirão Preto, v.5, n.1, p.5063, 2024. Disponível em: <<https://periodicos.edu.br/article/view>>. Acesso em: 08 jan. 2025.

GILBERT, B.; ALVES, L. F.; FAVORETO, R. F. **Monografias de Plantas Medicinais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II**. São Paulo: Editora da FAPESP; Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2022. Disponível em: <<https://books.scielo.org/id/p7jsg/pdf/gilbert-9786557081778.pdf>> Acesso em: 18 nov. 2024.

GOODMAN, L. S. *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2022. Disponível em:

<https://books.google.com/books/about/Goodman_Gilman_As_Bases_Farmacológicas>. Acesso em: 21 mar. 2025.

GENNARI, C. *et al.* **Anti-inflammatory diet and chronic pain: a systematic review.** *Nutrients*, v.13, n.2, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/617>>. Acesso em: 01 abr. 2026.

HAACK, M. *et al.* Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. **Neuropsychopharmacology**, v.45, p.205216, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41386-01904399>>. Acesso em: 01 abr. 2026.

HOLANDA, K. M. **Uso off label de medicamentos no tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.fmabc.br>>. Acesso em: 06 dez. 2024.

KIPEL, A. G. B. **Atenção aos pacientes com dor crônica no Sistema Único de Saúde de Joinville.** 2022. 231 f. Tese (Doutorado em Saúde e Meio Ambiente) – Universidade da Região de Joinville, 2022. Disponível em: <<https://repositorio.univille.br>>. Acesso em: 19 nov. 2024.

LIMA, L. E. D. *et al.* Benefícios do uso dos antidepressivos no tratamento da fibromialgia. **Research, Society and Development**, v. 14, n. 3, 2025. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view>>. Acesso em: 02 mar. 2025.

LIMA, R. M. *et al.* Uso de amitriptilina no tratamento de lombalgias crônicas: artigo de revisão. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 8, n. 2, p.112125, 2024. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br>>. Acesso em: 13 fev. 2025.

LLORCA, P. M. *et al.* Safety profile of tricyclic antidepressants: clinical implications. **CNS Drugs**, v.35, n.1, p.17–28, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 28 nov. 2024.

LLORCA, P. M. *et al.* Managing side effects of antidepressants in clinical practice. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 23, n. 4, p. 351–362, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 05 mar. 2025.

LOFRANO, M. V. L. **O uso off-label de cetamina na depressão resistente.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Pampa, 2022. Disponível em: <<https://repositorio.unipampa.edu.br>>. Acesso em: 17 fev. 2025.

LOPES, C. R.; FERRARI, V.; JORGE, C. C. Dor crônica sob a ótica comportamental: compreensão e possibilidades de intervenção. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 11, n. 1, p.117–127, 2019. Disponível em: <<https://periodicos.ufms.br>>. Acesso em: 20 dez. 2024.

MACFARLANE, G. J. *et al.* Efficacy of amitriptyline for fibromyalgia and other chronic pain conditions: a systematic review. **BMJ**, v.356,i646,2017. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/356/bmj.i646>>. Acesso em: 14 fev. 2025.

MAGALHÃES, J. *et al.* *Off-label* drug use in children: a systematic review. **Pediatrics and Neonatology**, v.60,n.5,p.509518,2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957218303424>>. Acesso em: 01 abr. 2026.

MARQUES, M. M. S. Prescrição **off-label** da gabapentina: uma análise das implicações jurídicas e éticas no contexto da dor crônica. 2020. Dissertação (Mestrado em Bioética) Universidade do Algarve, Faro, 2020. Disponível em: <<https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1>>. Acesso em: 08 jan. 2025.

MELO FILHO, C. G. *et al.* A eficácia dos tratamentos para a dor neuropática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 26, n. 2, p. 93-108, 2022. Disponível em: <<https://revneuropsiq.com.br>>. Acesso em: 11 mar. 2025.

MOISSET, X. *et al.* Pharmacological treatment of neuropathic pain: systematic review and meta-analysis. **Pain**, v.161,n.4,p.702713,2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032244/>>. Acesso em: 22 nov. 2024.

MOORE, R. A. *et al.* Amitriptyline for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.7,CD008242,2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>>. Acesso em: 06 dez. 2024.

MOREIRA, L. M. P. **Uso de medicamentos off-label e a prevalência de reação adversa a medicamentos em unidade de terapia intensiva adulto de hospital público brasileiro**. 2021. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br>>. Acesso em: 19 fev. 2025.

MOURA, C. C.; CHAVES, É. C. L. Impactos da dor crônica na vida das pessoas e a assistência de enfermagem no processo. **Avances en Saúde**, v. 35, n. 1, p. 48–58, 2017. Disponível em: <<https://revistas.unal.edu.co/index.php/avenferm>>. Acesso em: 09 jan. 2025.

MUNARETTO, G. F. *et al.* O impacto sexual dos antidepressivos duais e inibidores da recaptação de serotonina em mulheres. **Revista Contemporânea**, v. 3, n. 11, p. 19875-19895, 2023. Disponível em: <<https://revistacontemporanea.com>>. Acesso em: 28 nov. 2024.

MUSSI, L. M.; CANDIDO, S. G. R. **A eficácia da lisdexanfetamina em pacientes com déficit de atenção que fazem uso concomitante de antidepressivos tricíclicos e atípicos**. Anais do Encontro de Iniciação Científica das Faculdades Integradas de Jaú, v.20, 2023. Disponível em: <<https://fatecjahu.edu.br>>. Acesso em: 07 mar. 2025.

NETO, L. T. L. **Dor crônica no joelho e suas implicações para qualidade de vida**. Monografia, São Paulo, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.unifesp.br>>. Acesso em: 12 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,p.437-451,2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.2217/pmt-2023->>. Acesso em: 04 mar. 2025.

NAJAFIPOUR, M.; NASIRI-TOOSI, M.; SHARIFI, F.; *et al.* Comparison of duloxetine and nortriptyline in the treatment of diabetic neuropathic pain a randomized clinical trial. **Acta Neurologica Belgica**. V. 117, n.2, p. 479-485, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13760-016-0737-9>>. Acesso em: 8mar 2026.

NICHOLSON,B.D.Evaluation and treatment of central sensitization in chronic pain conditions.**PainManagement**,v.10,n.3,p.143150,2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385188/>>.Acesso em: 01 abr. 2026.

OLIVEIRA, F. S. **O uso off-label de Ozempic (semaglutida) para tratamento da obesidade e controle na perda de peso**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, 2023. Disponível em: <<https://repositorio.fmabc.br/handle>>.Acesso em: 12 fev. 2025.

OLIVEIRA, J. V. Amitriptilina: um levantamento bioinformático. **Revista Uningá Review**,Maringá,v.33,n.2,p.124130,2018. Disponível em: <<https://revista.uninga.br>>. Acesso em: 18 nov. 2024.

OURIQUE, T. C. M. L. **Estudo da prevalência da dor crônica em praticantes de corrida**.2021.Tese(Doutorado),2021. Disponível em: <<https://repositorioaberto.up.pt>>.Acesso em: 15 dez. 2024.

PARMAR, A.; JENA, M.; KSHIRSAGAR, N. Off-label drug use: challenges and opportunities. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 53, n. 4, p. 257–262, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349478/>>. Acesso em: 20 fev. 2025.

PERROT, S. Fibromyalgia: do I tackle you with pharmacological treatments? **Pain Reports**,v.10,n.1,p.e1222,2025. Disponível em: <<https://journals.lww.com/painreports>>. Acesso em: 08 mar. 2025.

PERROT, S. *et al.* Amitriptyline in fibromyalgia: effects on pain, sleep, and cognition. **Pain**,v.166,n.3,p.489498,2025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>.Acesso em: 11 fev. 2025.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematicreviews.**BMJ**,2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>>. Acesso em: 01 abr. 2026.

PINA, J. D.; GOMES, D. E. **Supressão emocional e ajustamento à dor crônica: o papel moderador da qualidade da relação**. 2022. Dissertação (Mestrado) – ISCTEInstitutoUniversitáriodeLisboa,2022. Disponível em: <<https://repositorio.iscteul.pt>>. Acesso em: 17 jan. 2025.

PORTA, L. G.; CALVETTI, P. U. Terapia cognitivo-comportamental e regulação emocional para tratamento da dor crônica em ensaios clínicos randomizados: revisão de escopo. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 18, n. 1, p. 94-103, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbtc>> Acesso em: 14 fev. 2025.

PORTO, D. T. G. **Implantação de práticas seguras para distribuição e dispensação de medicamentos potencialmente perigosos em um hospital oncológico da rede sentinela**. 2015. Monografia – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br>>. Acesso em: 09 mar. 2025.

REIS, P. P.; GOMES, R. C. O controlo da dor crónica: um indicador de qualidade dos serviços de saúde? **MGFCiência**, v. 6, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://revistas.rcaap.pt/mgfciencia/article/view>>. Acesso em: 14 fev. 2025.

REIS, G. L. S. D. *et al.* O uso off-label de medicamentos para o tratamento da obesidade no Brasil. **Revista Ibero-Americana de Saúde e Envelhecimento**, v. 3, n. 1, p. 44–59, 2021. Disponível em: <<https://revistaenvelhecimento.com>>. Acesso em: 22 nov. 2024.

RIBEIRO, F. B. V.; PICALHO, A. C.; FADEL, L. M. Abordagem interpretativista e método qualitativo na pesquisa documental. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 3, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://revistapensamentocientifico.com.br>>. Acesso em: 19 fev. 2025.

ROCHA, L. V. M. **A deslealdade das indústrias farmacêuticas por omissão em relação ao uso off label de medicamentos para tratamento da Covid-19 no Brasil**. 2022. Monografia Universidade Federal de Ouro Preto. 2022. Disponível em: <<https://repositorio.ufop.br>>. Acesso em: 09 jan. 2025.

RODRIGUES, A. D. A terapêutica farmacológica da dor neuropática: linhas orientadoras recomendadas. **Revista Dor**, v. 23, n. 2, 2015. Disponível em: <<https://revistador.pt>>. Acesso em: 18 dez. 2024.

ROSA, I. S. S. *et al.* Breve relato dos antidepressivos tricíclicos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, 2018. Disponível em: <<https://revista.faema.edu.br>>. Acesso em: 11 mar. 2025.

ROSENBERG, F. J. Mecanismos legais de controle da segurança do medicamento. **Revista de Direito Sanitário**, v. 2, n. 1, p. 102-112, 2001. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rdisan>>. Acesso em: 25 nov. 2024.

SANTOS, J. R. *et al.* Mecanismos analgésicos centrais de antidepressivos tricíclicos. **Revista Brasileira de Neurociências**, v. 31, n. 2, 2023. Disponível em: <<https://revistabrasileiradeneurociencias.com.br>>. Acesso em: 04 mar. 2025.

SANTOS, R. C. *et al.* Central sensitization and pharmacological modulation of chronic pain. **Pain Reports**, v. 8, n. 2, 2023. Disponível em: <<https://journals.lww.com/painreports>>. Acesso em: 16 fev. 2025.

SANTOS, K. J. *et al.* Impacto da dor na qualidade de vida do paciente com dor crônica. **RevistadeMedicina**, v. 101, n. 3, 2022. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc>>. Acesso em: 20 jan. 2025.

SILVA, M. D.; TORRES, F. R.; ANDRADE, T. R.; Neuropathic pain: from mechanisms totreatment. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 1, p. 259-301, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>>. Acesso em: 10 mar 2026.

SILVA, F. D. SOUZA, G.E. LIMA, D.F. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>>. Acesso em: 5 marc 2026.

SOLIMAN, N. X. *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://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00068-7)>. Acesso: 10 mar 2026.

SHAKEEL, F. *et al.* Off-label drug use: pattern and predictors in a developing country. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 43, p. 170177, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 03 mar. 2025.

SILVA, A. F. M. Uso *off-label* de medicamentos: um tema controverso. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 39, n. 3, 2018. Disponível em: <<https://rcfba.fcfar.unesp.br>>. Acesso em: 12 dez. 2024.

SILVA, D. M. *et al.* Efeitos centrais de antidepressivos tricíclicos em dor neuropática. **RevistaDor**, v. 23, n. 3, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br>>. Acesso em: 09 fev. 2025.

SILVA, J. B. *et al.* Antidepressivos e dor crônica: revisão dos aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Medicina da Dor**, v. 19, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://revistabrasileirador.com.br>>. Acesso em: 18 nov. 2024.

SILVA, L. M. *et al.* Uso *off label* de medicamentos no tratamento da dor crônica. **RevistaDor**, v. 22, n. 4, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br>>. Acesso em: 27 fev. 2025.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 5. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2021. Disponível em: <<https://books.google.com>>. Acesso em: 13 jan. 2025.

SOUZA, A. G. P.; BATISTA, T. C. L. Aplicações dos antidepressivos tricíclicos na enxaqueca. **RevistaTêmaetScientia**, v. 5, n. 2, 2024. Disponível em: <<https://revistathemaetscientia.com>> Acesso em: 05 mar. 2025.

SOUZA, M. *et al.* Autoeficácia, intensidade de dor e qualidade de vida em indivíduos com dor crônica. **Revista Eletrônica da saúde**, v. 18, 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

TESFAYE, S. *et al.* Comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin for diabetic neuropathy (OPTION-DM). **The Lancet**, v. 400, n. 10351, p. 680–690, 2022. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)>. Acesso em: 08 mar. 2025.

TOFETI, G. A. L. **Uso off label de medicamentos antidiabéticos. 2020.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)– Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://teses.usp.br>>. Acesso em: 21 nov. 2024.

URITS, I. *et al.* *Off-label* antidepressant use for treatment and management of chronic pain: evolving understanding and comprehensive review. **Current Pain and Headache Reports**, v. 23, n. 6, p. 19, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172360/>>. Acesso em: 12 fev. 2025.

VERMEEREN, A. *et al.* *Off-label* low dose amitriptyline for insomnia disorder: patient-reported outcomes. **Sleep Medicine**, v. 100, p. 415–422, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.12.022>>. Acesso em: 06 mar. 2025.

WEBER, A. P. T.; FIRMINI, F.; WEBER, L. C. Metodologias ativas no processo de ensino da enfermagem: revisão integrativa. **Revista Saúde Viva**, v. 1, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://revistas.unifoa.edu.br>>. Acesso em: 18 dez. 2024.