



10

PONTOS

C H A V E

DULOXETINA

COMENTÁRIO MÉDICO

Dr. Gustavo Daher Vieira de Moraes Barros

- ✓ Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital Mater Dei Contorno, Belo Horizonte.
- ✓ Professor de Neurologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.
- ✓ Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

CRM-MG 40.745

DEPRESSÃO ASSOCIADA À DOR CRÔNICA

A depressão está entre as quatro principais causas de incapacidade funcional na população mundial¹, enquanto que a prevalência de sintomas álgicos, comprometendo as atividades diárias, atinge até 37% da população². A associação entre depressão e dor é muito frequente³ e, quando presente, aumenta sensivelmente o comprometimento funcional do paciente e sua demanda por atendimento médico⁴. Dentre os medicamentos antidepressivos, a duloxetina, um potente inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), destaca-se por apresentar um efeito expressivo no tratamento da dor, tanto daquela associada à depressão⁵, quanto em quadros álgicos isolados, como na neuropatia diabética e na fibromialgia⁶. Dentre os IRSNs, ela é a única com indicação em bula para tratamento de diversos tipos de dor crônica⁷. Por apresentar, também, um potente efeito antidepressivo, boa tolerabilidade e altas taxas de adesão terapêutica, ela se destaca como primeira escolha no tratamento da depressão associada à dor crônica⁸.

Referências Bibliográficas: 1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504. 2. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program: historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(10):934-41. 3. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):39-47. 4. Shaw J, Creed F. The cost of somatization. *J Psychosom Res*. 1991;35(2-3):307-12. 5. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005;39(1):43-53. 6. Wright CL, Mist SD, Ross RL, Jones KD. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6(5):745-56. 7. Veijja J. São Paulo: Libros Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento. 8. Bauer M, Möller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(4):421-7.

1 **DUPLO MECANISMO DE AÇÃO**
A duloxetina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina que exerce suas ações antidepressiva, ansiolítica e moduladora da dor a partir da potencialização serotoninérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central¹. A duloxetina não tem afinidade significativa por receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ou muscarínicos, resultando em bom perfil de segurança^{1,2}.

2 **MELHORA DE SINTOMAS DOLOROSOS**
A duloxetina se mostrou eficaz na redução dos sintomas físicos, especialmente daqueles dolorosos, tanto em avaliação baseada em escalas de depressão, como em avaliação por escalas específicas de dor [Escala Analógica Visual (EAV), Inventário Breve de Dor (IBD)]. O mesmo vale para a dor global e nas costas, com reduções de pontuações significativamente maiores do que as obtidas com o placebo^{2,3}. A melhora da dor pela EAV foi de até 46% em comparação à inicial³.

3 **EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA**
Diversos estudos randomizados demonstraram a eficácia da duloxetina no tratamento da fibromialgia, tanto em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) concomitante, como naqueles sem essa comorbidade⁴. Um grande estudo multicêntrico, randomizado e controlado, com seis meses de duração e mais de 500 pacientes, mostrou melhora da fibromialgia, avaliada pelo Inventário Breve de Dor (BPI) e pela escala Impressão Clínica Global de Melhora pelo Paciente (PGI-I)⁵. Outro estudo randomizado e controlado mostrou melhora com a duloxetina também no Questionário do Impacto da Fibromialgia, além do BPI⁶.

4 **MELHORA DA DOR NEUROPÁTICA PERIFÉRICA DIABÉTICA**
Um estudo randomizado e controlado com placebo mostrou que a duloxetina se associa ao alívio da dor neuropática diabética, em comparação ao placebo, avaliado pela escala de dor de 11 pontos de Likert⁷. Ainda, o emprego de duloxetina se associou à redução do uso de analgésicos para controle da dor. De forma importante, em pacientes diabéticos que fazem uso de múltiplos fármacos, a duloxetina se associa à maior aderência terapêutica do que outros fármacos recomendados para a dor neuropática, como a gabapentina ou a pregabalina⁸.

5 **ALÍVIO DA DOR LOMBAR CRÔNICA**
Um estudo randomizado e controlado com 458 pacientes mostrou melhora da dor lombar crônica com a duloxetina, em comparação ao placebo ($p = 0,0026$), além de redução da incapacidade, avaliada pelo Questionário de Incapacidade de Roland-Morris ($p = 0,04$)⁹. Essa eficácia no alívio da dor lombar foi confirmada em análise conjunta de estudos controlados ($n = 541$)¹⁰.

6 **MELHORA DA DOR ASSOCIADA À OSTEOARTRITE DO JOELHO**
Uma análise conjunta de dois estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, incluiu 487 pacientes com osteoartrite do joelho tratados por 13 semanas com duloxetina ou placebo. A duloxetina se associou a uma taxa significativamente maior de respondedores do que o placebo (69,7% vs. 52,1%; $p < 0,001$). Uma melhora $\geq 50\%$ da dor foi mais frequente no grupo "duloxetina" do que no grupo "placebo" (47,4% vs. 30,9%; $p < 0,001$), comprovando a eficácia da duloxetina no tratamento da dor associada à osteoartrite do joelho¹¹.

7 **EFICÁCIA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM) COM ELEVADAS TAXAS DE RESPOSTA E REMISSÃO**
A duloxetina se mostrou eficaz em diversos estudos de curto prazo controlados com placebo, em avaliação pela Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), sendo observadas diferenças significativas, em comparação ao placebo, desde a segunda semana de tratamento. A eficácia também foi demonstrada por outras escalas (como a Escala de Depressão de Montgomery-Asberg)². Em estudo pós-comercialização, foram observadas taxas de resposta e de remissão de 62,9% e 50,8%, respectivamente, após seis semanas de tratamento, e taxas de resposta de 89,1% e de remissão de 81,8% do TDM após um ano de tratamento¹².

8 **EFICÁCIA NO TRATAMENTO DO TDM EM IDOSOS**
Estudos de curto prazo que avaliaram pacientes com idades ≥ 65 anos mostraram a eficácia da duloxetina no tratamento do TDM. Foram observadas maiores reduções da Escala de Depressão de Hamilton e da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) com a duloxetina do que com o placebo ($p \leq 0,01$). Ainda, esses estudos demonstraram melhora cognitiva com o uso da duloxetina^{13,14}.

9 **EFICÁCIA EM CURTO PRAZO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA (TAG)**
Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com grande número de pacientes ($n = 513$), mostrou que a duloxetina se associa à redução significativamente maior da pontuação pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) nas doses de 60 mg/dia (-12,8) e 120 mg/dia (-12,5), em comparação ao placebo (-8,4) ($p < 0,001$). As taxas de resposta e remissão também foram mais frequentes com a duloxetina, em comparação ao placebo ($p < 0,001$)¹⁵.

10 **PERFIL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE**
O perfil de tolerabilidade da duloxetina é semelhante em idosos e pacientes mais jovens. O efeito adverso mais frequente são as náuseas, que são transitórias e apresentam incidência semelhante à do placebo após duas semanas de tratamento. A duloxetina não promove alteração do intervalo QTc do eletrocardiograma ou aumento clinicamente relevante da pressão arterial³.

DOR CRÔNICA

A duloxetina está indicada no tratamento da dor crônica associada à fibromialgia, à dor neuropática periférica diabética, à dor lombar e à osteoartrite de joelho^{12,16}. Até 50% dos pacientes com diabetes irão apresentar neuropatia periférica, que se manifesta por dor neuropática em aproximadamente um terço dos casos. Estudos randomizados e controlados, além de análises conjuntas de estudos e metanálises, demonstraram a eficácia da duloxetina no alívio dessa dor, além de reduzir a necessidade do uso de analgésicos^{7,16}.

A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor generalizada, fadiga, distúrbios do sono e depressão, e que está presente em aproximadamente 2% da população adulta. Uma análise *post-hoc* de estudos duplos-cegos e controlados mostrou que a duloxetina se associa à melhora da dor e da capacidade funcional desses pacientes. Foi demonstrado que a duloxetina tem papel analgésico direto nesses pacientes e ainda promove melhora por seus efeitos sobre o humor¹⁶.

A dor lombar é altamente prevalente, ocorrendo em 25% dos indivíduos nos últimos três meses. Até um terço desses pacientes irão apresentar dor lombar crônica persistente, causando limitações importantes na vida diária¹⁷. Nesses indivíduos, o tratamento com duloxetina se associa à melhora da dor e redução da incapacidade¹⁵. O alívio da dor com a duloxetina é independente da melhora dos sintomas depressivos¹⁶.

A osteoartrite é uma doença degenerativa articular que acomete principalmente os joelhos, causando dor, rigidez e perda progressiva da função. O tratamento da doença inclui medidas não farmacológicas, farmacológicas e, em alguns casos, cirurgia. Entre as medidas não farmacológicas, destaca-se a manutenção de peso adequado, evitar exercícios de alto impacto (como corrida ou saltos) e praticar atividades de baixo impacto (como natação ou ciclismo)¹⁸. O tratamento farmacológico com duloxetina se associa à melhora da dor, como demonstrado em estudos clínicos randomizados e controlados¹¹.

DULOXETINA

A duloxetina é um antidepressivo com duplo mecanismo de ação, promovendo inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, o que resulta em ações antidepressiva, ansiolítica e moduladora da dor¹. Diversos estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, demonstraram sua eficácia no tratamento em curto e longo prazo do transtorno depressivo maior, estando ela associada a altas taxas de resposta e remissão, inclusive em idosos^{2,12-14}. A duloxetina ainda se mostrou eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada em diversos estudos^{15,19}.

Uma das vantagens da duloxetina é seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade. A duloxetina não está associada a aumento do risco de suicídio²⁰ e, por não apresentar afinidade significativa por receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ou muscarínicos, associa-se a raros e pouco relevantes efeitos adversos¹⁻³.

Referências bibliográficas: 1. Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging*. 2013;30(1):59-79. 2. Frampton JE, Pløsner GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2007;21(1):581-609. 3. Bauer M, Möller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(4):421-7. 4. Curran MP. Duloxetine in patients with fibromyalgia. *Drugs*. 2009;69(9):1217-27. 5. Russell LJ, Mease RJ, Smith TR, Kujawa DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432-44. 6. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Yengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119(1):25-35. 7. King JB, Schaeffer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:163-75. 8. Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL, Strassels SA. A retrospective database analysis of neuropathic pain and oral antidiabetic medication use and adherence among Texas adults with type 2 diabetes enrolled in Medicaid. *Clin Ther*. 2012;34(3):605-13. 9. Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L, Randozmed, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2016;41(23):1709-17. 10. Williamson CD, Schroer M, Ruff DD, Ahl J, Margolin E, Sagman D, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. *Clin Ther*. 2014;36(4):544-51. 11. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Riser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):352-8. 12. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(10):1237-44. 13. Raskin J, Wittke CG, Siegel A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):909-14. 14. Katona C, Hansen T, Olesen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(4):215-23. 15. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):100-7. 16. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodriguez G, Nalamburu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. 2013;13(3):239-52. 17. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478-91. 18. Hussain SM, Nelly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J*. 2016;61(1):17-16. 19. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(9):673-81. 20. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DM, Perahia DG, Cavazzoni PA, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):587-94.