

ARTIGO COMENTADO

A COMBINAÇÃO DULOXETINA/PREGABALINA

PROMOVE ALÍVIO SIGNIFICATIVO DA DOR NA FIBROMIALGIA

Dr. Fabiano Gonçalves Cunha
CRM-SP: 87.103

A combinação **DULOXETINA/PREGABALINA** promove alívio significativo da dor na fibromialgia

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da Medpharma Publishers com base no artigo original:

Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial

Autores: Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, DuMerton-Shore D, Walker S.

Fonte: Pain. 2016 Jul;157(7):1532-40.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma síndrome clínica que acomete de 2% a 8% da população e que é caracterizada por dor crônica generalizada e associações frequentes com distúrbios do sono, depressão, fadiga e disfunção cognitiva¹⁻⁶.

Diferentes abordagens terapêuticas são utilizadas na fibromialgia, incluindo exercícios, terapia farmacológica e terapia psicológica^{1,2,7,8}. Particularmente, o antidepressivo duloxetina e o anticonvulsivante pregabalina são duas novas terapias que têm sido amplamente utilizadas^{9,10}. A pregabalina e a duloxetina promovem redução da dor por

diferentes mecanismos de ação, o que torna racional o uso combinado dessas medicações¹¹.

Estudos com esses fármacos, em monoterapia, sugerem benefícios parciais para a maioria dos pacientes, portanto é compreensível o uso de múltiplas intervenções concomitantes para o tratamento da fibromialgia na prática clínica¹²⁻¹⁵.

O objetivo do presente estudo foi comparar a combinação pregabalina/duloxetina com os fármacos em monoterapia no tratamento da fibromialgia¹¹.

MÉTODOS

Um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, com quatro períodos (seis semanas de duração em cada período), avaliou o tratamento da fibromialgia com o placebo, a pregabalina, a duloxetina e a combinação pregabalina/duloxetina¹¹.

Foram incluídos pacientes com fibromialgia (critérios diagnósticos de 1990 do *American College of Rheumatology*; o estudo foi iniciado antes da publicação dos critérios de 2010) e idades entre 18 e 70 anos. Os pacientes deveriam apresentar dor ($\geq 4/10$) por pelo menos três meses. Foram excluídos pacientes com outras doenças reumatológicas inflamatórias, doenças sistêmicas, câncer, HIV, gestação ou lactação, transtorno grave do humor e abuso de substâncias ilícitas ou álcool. Foram permitidos os usos de paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou opioides¹¹.

Os participantes preencheram um diário da dor de sete dias no início do estudo. Os primeiros 24 dias de cada período de tratamento envolveram titulação da dose (até as doses máximas de 450 mg de pregabalina e de 120 mg de duloxetina, ou até a dose máxima tolerada). A dose se manteve estável entre os dias 25 e 31 e houve retirada da medicação entre os dias 32 e 41, sendo o dia 42 para *washout*.

Um enfermeiro telefonou aos pacientes duas vezes por semana para avaliar efeitos adversos e orientá-los sobre a titulação da dose¹¹.

O desfecho primário foi a intensidade média de dor nas últimas 24 horas (em escala numérica de 0 a 10), que foi atribuída pela manhã, após acordar; na sequência, foi feita a média dos sete dias em uso das doses máximas toleradas dos fármacos¹¹.

Desfechos secundários incluíram a pior intensidade de dor nas últimas 24 horas e a intensidade média de dor durante o sono, ambos considerando a média dos sete dias em uso das doses máximas toleradas. Outros desfechos secundários foram o alívio global da dor ("dor pior": -1; "sem alívio": 0; "alívio discreto": 1; "alívio moderado": 2; "grande alívio": 3; ou "alívio completo": 4), os efeitos adversos, as doses máximas toleradas dos fármacos, o peso corporal, a pressão arterial e os resultados dos seguintes instrumentos de mensuração: Questionário McGill de Dor, Questionário do Impacto da Fibromialgia, Inventário Breve de Dor (BPI), Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II), Questionário SF-36 (SF-36), Inventário de Ansiedade de Beck e *Medical Outcomes Study Sleep Scale*¹¹.

RESULTADOS

Foram randomizados 41 pacientes, sendo que 39 deles completaram pelo menos dois períodos de tratamento e foram incluídos na análise de eficácia. A idade média foi de 56 anos (variação: de 20 a 71 anos), sendo 88% do sexo feminino. A intensidade média de dor basal foi de $5,7 \pm 1,3$. O paracetamol foi utilizado por 24% dos pacientes, os AINES por 27% e a codeína por 2% dos pacientes¹¹.

Com a combinação duloxetina/pregabalina a dor foi significativamente menor do que nos grupos “placebo” ($p < 0,001$) e “pregabalina” ($p < 0,001$). A dor média com a dose máxima tolerada foi de $5,1 \pm 0,3$ no grupo “placebo”, $5,0 \pm 0,3$ no grupo “pregabalina”, $4,1 \pm 0,3$ no grupo “duloxetina” e $3,7 \pm 0,3$ no grupo “combinação”¹¹.

Houve maior redução da dor com a combinação ($-27,5 \pm 6,0\%$) do que com a pregabalina ($-1,4 \pm 5,6\%$; $p = 0,01$) ou com o placebo ($+7,1\% \pm 5,5\%$; $p = 0,003$), além de tendência de maior redução no grupo “combinação” do que no grupo “duloxetina” ($p = 0,09$). A dor no grupo “duloxetina” foi significativamente menor do que nos grupos “placebo” ($p < 0,001$) e “pregabalina” ($p = 0,003$)¹¹.

A proporção de pacientes que apresentam alívio pelo menos moderado da dor foi significativamente maior no grupo “combinação” (67,7%) do que nos grupos “placebo” (18,4%; $p < 0,0001$), “pregabalina” (38,5%; $p = 0,02$) e “duloxetina” (41,7%; $p = 0,03$)¹¹.

A pior dor com a combinação ($4,5 \pm 0,3$) foi significativamente menor do que aquelas com o placebo ($6,0 \pm 6,0$; $p < 0,0001$) e com a pregabalina ($5,9 \pm 0,3$; $p < 0,0001$). A dor noturna com a combinação ($3,2 \pm 0,4$) também foi significativamente menor do que aquelas com o placebo ($4,4 \pm 0,36$; $p = 0,0001$) e com a pregabalina ($4,2 \pm 0,4$; $p = 0,0007$), além de ser numericamente menor do que aquela com a duloxeti-

na ($3,8 \pm 0,3$; $p = 0,052$)¹¹.

Com a combinação duloxetina/pregabalina houve melhora significativamente mais acentuada ($p < 0,05$; em comparação ao placebo, pregabalina e duloxetina) das escalas: Questionário de Dor McGill, Questionário do Impacto da Fibromialgia e SF-36. Houve melhora mais acentuada na escala *Medical Outcomes Study Sleep Scale* em comparação ao placebo e à duloxetina ($p < 0,05$), da BPI em comparação ao placebo e à pregabalina ($p < 0,05$) e da BDI-II em comparação ao placebo. Não houve diferenças no Inventário de Ansiedade de Beck¹¹.

Uma análise demonstrou que a dor, ao longo do estudo, ocorreu de forma independente da sequência em que o paciente recebeu os fármacos, sendo associada apenas aos efeitos do fármaco em si ($p < 0,001$)¹¹.

A dose máxima tolerada de pregabalina foi de 408,4 mg em monoterapia e de 384,9 mg ($p = 0,02$) na combinação, e a da duloxetina foi de 105 mg em monoterapia e 99,7 mg na combinação ($p = 0,04$). Em relação ao peso corporal, não houve diferenças significativas entre a combinação e os demais grupos. A pressão arterial sistólica foi significativamente menor no grupo “combinação” (116,0 mmHg) do que nos grupos “duloxetina” (122,0 mmHg; $p = 0,004$) e “placebo” (123,1 mmHg; $p = 0,0006$). A pressão arterial diastólica também foi menor com a combinação (74,3 mmHg) do que com a duloxetina (78,0 mmHg; $p = 0,0005$) e o placebo (77,5 mmHg; $p = 0,01$). Com a dose máxima tolerada, tontura foi o efeito adverso mais frequente com a combinação do que com a duloxetina ($p = 0,02$) e o placebo ($p = 0,02$). Insônia foi mais frequente no grupo “placebo” do que no “combinação” ($p = 0,03$)¹¹.

CONCLUSÃO

A combinação duloxetina/pregabalina promove melhora significativa da fibromialgia, com alívio da dor e melhoras da funcionalidade e da qualidade de vida.

Referências Bibliográficas: 1. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55. 2. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004;292(19):2388-95. 3. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-25. 4. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al; OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2318-29. 5. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10. 6. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28. 7. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41. 8. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al; National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26. 9. Hauser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1-2):69-81. 10. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(1):5-10. 11. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(7):1532-40. 12. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:27-38. 13. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1498-508. 14. Robinson RL, Kroenke K, Mease P, Williams DA, Chen Y, D'Souza D, et al. Burden of illness and treatment patterns for patients with fibromyalgia. *Pain Med*. 2012;13(10):1366-76. 15. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):829-40.

Dr. Fabiano Gonçalves Cunha
CRM-SP: 87.103

- Médico ortopedista formado pela Universidade de São Paulo (USP)
- Membro Titular da Sociedade Internacional para reparos da cartilagem (ICRS)
- Membro Titular da Sociedade Internacional de pesquisas para cartilagem (OARSI)
- Membro titular da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT)
- Membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia do Joelho

A fibromialgia se enquadra nas patologias relacionadas à dor crônica. Hoje se sabe que essas dores têm origem em uma combinação de dor aguda tratada inadequadamente e modificações cerebrais no córtex pré-frontal medial (m-pfc). Por esse motivo devemos estar atentos a pessoas com dor aguda, mas que sejam suscetíveis à dor crônica, por exemplo indivíduos depressivos ou que não melhoram com medicações analgésicas e reabilitação. Nesses casos devemos subir a escada analgésica prevista pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e chegar ao uso de moduladores de dor, como a pregabalina e a duloxetina²⁻⁴. A justificativa para isso não está exatamente ligada à intensidade da dor, mas, sim, à tentativa de evitar uma sensibilização do córtex cerebral. No trabalho apresentado aqui, nota-se que a associação de pregabalina com duloxetina se mostrou eficaz em todos os parâmetros avaliados, sejam as melhoras da dor, da qualidade de vida e do sono. A melhor relevância estatística foi melhora da dor, da ordem de $p < 0,001$, sempre na comparação das medicações com o placebo. Quando comparada a melhora da dor entre a combinação duloxetina + pregabalina vs. duloxetina, a diferença fica em $p < 0,09$ (sem relevância importante). No tratamento da dor crônica é comum associarmos duloxetina e pregabalina, mas durante a evolução de um tratamento, o que pode funcionar para um grupo e não para outro.

A duloxetina é um inibidor combinado da recaptção da serotonina (5-HT) e da noradrenalina (NA). Inibe fracamente a recaptção da dopamina e não tem afinidade significativa para os receptores histaminérgicos, dopaminérgicos,

colinérgicos e adrenérgicos. A duloxetina, dependendo da dose, aumenta os níveis extracelulares da serotonina e da noradrenalina em várias áreas do cérebro de animais⁵ e tem ação nas vias descendentes da dor. Por isso ela é classificada como um antidepressivo que melhora o ânimo dos pacientes, ao mesmo tempo em que trata suas dores¹.

Já a pregabalina liga-se a uma subunidade proteica auxiliar (2-) dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central. Evidências de modelos experimentais em animais, com indução de lesão nervosa, demonstram que a pregabalina reduz a liberação, na medula espinhal, de neurotransmissores pró-nociceptivos dependentes de cálcio, possivelmente pela interrupção do transporte de cálcio e/ou a partir da redução da corrente de cálcio para o interior da célula. Evidências de outros modelos de lesão nervosa em animais sugerem que a atividade antinociceptiva também pode ser mediada pela interação com vias descendentes noradrenérgicas e serotoninérgicas, melhorando a qualidade do sono, outra característica importante para os pacientes com fibromialgia¹.

Uma vez obtida a melhora, o paciente deve voltar às suas atividades diárias, para se sentir útil e evitar o agravamento de uma potencial depressão².

Vários estudos com ressonância magnética funcional mostram melhora da função cerebral quando há melhora da dor.

O tratamento, para que seja considerado multimodal, também deve incluir fisioterapia, alongamentos e atividades físicas o quanto antes²⁻⁴.

Referências Bibliográficas : **1.** PREFISS: pregabalina. Rio de Janeiro: Farnuquímica, [2017]. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11529732017&pIdAnexo=7327230. **2.** Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41. **3.** Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al; National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-26. **4.** Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95. **5.** ABRETIA: cloridrato de duloxetina. Rio de Janeiro: Farnuquímica, [2017]. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11530792017&pIdAnexo=7327303.

Prefiss® pregabalina



INDICAÇÕES¹

- Dor Neuropática
- Fibromialgia
- Transtorno de ansiedade generalizada

ABRETIA® Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES²

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

1600007740 - PE-MP-JAN19-ART COM. PREG E DULOX

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.