

# Duloxetina no tratamento da dor neuropática, dor crônica ou fibromialgia

**Artigo original:** Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ.

*Duloxetine for treating painful neuropathy chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3;(1).*

## INTRODUÇÃO

A dor é uma manifestação frequente das doenças que comprometem o sistema nervoso periférico, entre as quais se destaca a neuropatia diabética. A dor neuropática (DN) foi definida como aquela que se origina como consequência de uma lesão que afeta o sistema somatossensorial; portanto, diferencia-se de outras formas de dor, como a nociceptiva.

Neste sentido, a dor crônica, definida como a dor com duração superior a 3 meses, é considerada atualmente um problema de saúde pública impor-

tante em razão da sua elevada prevalência. Além da neuropatia diabética, outras causas de dor crônica incluem a neuralgia do trigêmeo, a neuralgia pós-herpética e a dor do membro fantasma.

Junto com a DN, os pacientes apresentam outros sintomas como parestesias, sensação de adormecimento e alodínia (sensação dolorosa induzida por um estímulo que normalmente não causa dor). Consequentemente, a dor crônica pode desencadear diferentes complicações psicológicas e até mesmo sociais.

Este medicamento é um inibidor duplo da recaptção da serotonina e noradrenalina. Seus efeitos analgésicos são percebidos de forma mais precoce e em doses menores do que as necessárias para induzir efeitos antidepressivos. Consequentemente, propõe-se que sua atividade analgésica é independente de sua ação benéfica sobre a depressão.

## METODOLOGIA DA REVISÃO COCHRANE

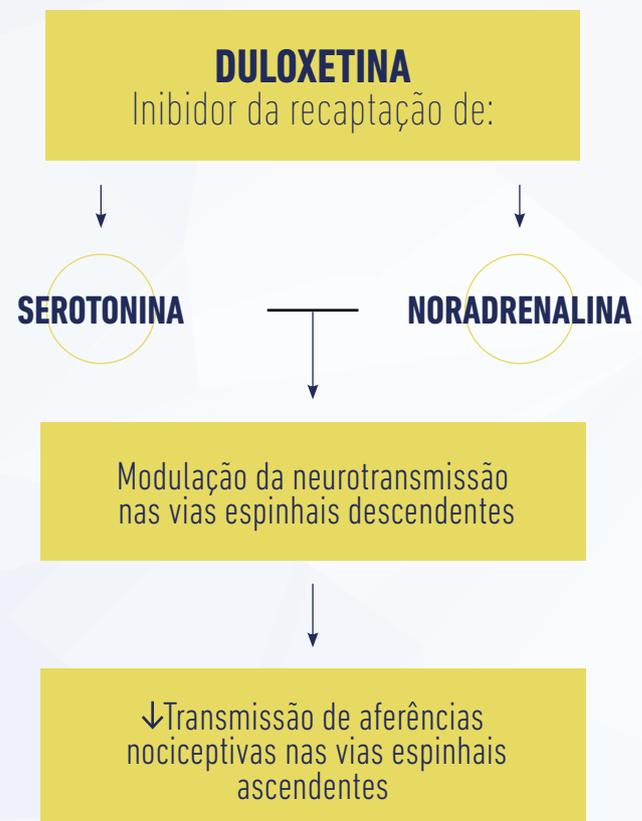
Com o objetivo de definir a eficácia e tolerabilidade da administração de duloxetina para o tratamento da dor associada a neuropatias e outras formas de dor crônica, como a fibromialgia, foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise dos estudos controlados e randomizados disponíveis.

Foram encontrados 18 estudos clínicos de boa qualidade metodológica, com participação de um total de 6407 pacientes com neuropatia periférica dolorosa, DN crônica de origem central, fibromialgia e manifestações somatoformes dolorosas associadas à depressão.

## EFICÁCIA DA DULOXETINA

Embora tenham sido avaliadas doses de 20, 40, 60 e 120 mg diárias, a dosagem mais utilizada nos estudos clínicos foi de 60 mg. Em pacientes com neuropatia diabética, houve

**Figura 1.** Mecanismo de ação analgésica da duloxetina



evidência de que a duloxetina poderia melhorar a intensidade da dor em pelo menos 50%, em comparação com o uso de placebo (figura 2). Além disso, tanto a dose de 60 mg quanto a de 120 mg estavam associadas a uma melhora na escala validada de qualidade de vida SF-36.

Por outro lado, em uma comparação com o tratamento com pregabalina (300 mg/dia), verificou-se que a duloxetina (60 mg/dia) estava associada a melhores taxas de resposta em termos de uma redução da dor superior a 50% e na magnitude da diminuição da dor. O número necessário de pacientes a ser tratado (NNT) para alcançar uma resposta dessas características foi 5. Estes valores permitem presumir que não são mais necessários estudos clínicos para demonstrar a eficácia da duloxetina no enfoque destes pacientes.

Da mesma forma, em indivíduos com fibromialgia, a administração de 60 ou 120 mg ao dia de duloxetina estava correlacionada a uma redução da dor de no mínimo 50% em comparação com placebo, quando administrada durante 12 semanas. Estes benefícios permitiram estimar um NNT de 8 para esta indicação. Os resultados obtidos ao avaliar pacientes com manifestações somatoformes dolo-

rosas secundárias à depressão foram semelhantes.

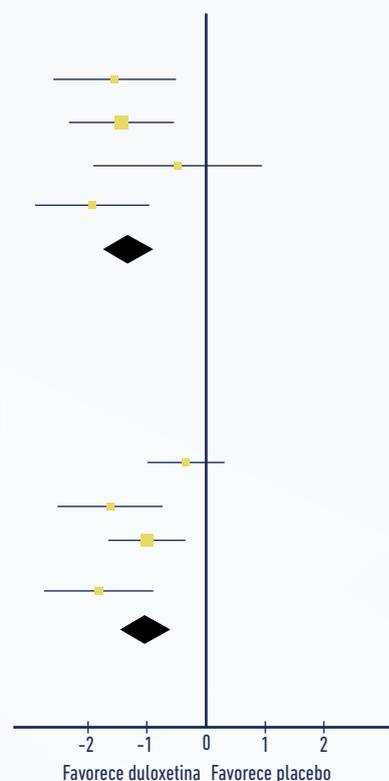
Por outro lado, em indivíduos com DN de origem central, embora não tenham sido demonstrados efeitos analgésicos da duloxetina, a administração deste medicamento estava associada a uma melhora significativa tanto na pontuação da escala validada Patient Global Impression of Improvement [Impressão Global de Melhora pelo Paciente] (PGI-I) quanto na intensidade da alodínia.

## SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Os eventos adversos mais frequentes consistiam em náuseas, xerostomia, tontura, sonolência e diarreia; todos foram leves no geral. Os eventos adversos graves foram pouco frequentes e sua incidência foi semelhante para duloxetina e para placebo (risco relativo [RR]: 0,81; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,53 a 1,25). Igualmente, a taxa de interrupção do tratamento como consequência de um evento adverso foi reduzida (12,6% para todas as doses de duloxetina versus 5,8% para placebo; RR: 1,99; IC95%: 1,67 a 2,37).

**Figura 2.** Efeitos analgésicos da duloxetina na neuropatia diabética

1.2.2 DULOXETINA 60 MG UMA VEZ AO DIA								
Goldstein 2005	-2,89	2,06	88	-1,91	2,06	88	25,2%	-0,98 [-1,59; -0,37]
Raskin 2005	-2,5	1,91	113	-1,6	1,92	113	37,5%	-0,90 [-1,40; -0,40]
Rowbotham 2012	-2,3	2,24	54	-1,9	2,12	50	13,3%	-0,40 [1,24; 0,44]
Wemicke 2005	-2,72	2,31	110	-1,30	2,37	106	24,0%	-1,33 [-1,95; -0,71]
<b>SUBTOTAL (CI DE 95%)</b>			<b>365</b>			<b>357</b>	<b>100,0%</b>	<b>-0,96 [-1,26; -0,65]</b>
Heterogeneidade ChF=3,12; df=3 (P=0,37); F=4%								
Teste de efeito global: Z=6,13 (P<0,00001)								
1.2.3 DULOXETINA 120 MG UMA VEZ AO DIA								
Gao 2010	-2,69	1,96	107	-2,31	1,88	109	29,6%	-0,38 [-0,89; 0,13]
Goldstein 2005	-3,24	2,06	90	-1,91	2,06	88	20,0%	-1,33 [-1,95; -0,71]
Raskin 2005	-2,47	1,92	114	-1,6	1,92	113	31,2%	-0,87 [-1,37; -0,37]
Wemicke 2006	-2,84	2,42	111	-1,39	2,37	106	19,2%	-1,45 [-2,09; -0,81]
<b>SUBTOTAL (CI DE 95%)</b>			<b>412</b>			<b>416</b>	<b>100,0%</b>	<b>-0,93 [-1,21; -0,65]</b>
Heterogeneidade ChF=8,62; df=3 (P=0,03); F=65%								
Teste de efeito global: Z=6,52 (P<0,00001)								



## CONCLUSÕES

A evidência originada a partir desta revisão com dados de mais de 6000 pacientes permite afirmar que a duloxetina é um tratamento eficaz para a DN associada à neuropatia diabética e à fibromialgia. Este efeito analgésico pode ser acompanhado de otimização nas pontuações de escalas validadas relacionadas à funcionalidade mental e física. Os eventos adversos são, em geral, menores e os eventos graves são raros.

**Abretia®** (cloridrato de duloxetina). **Apresentações:** Cápsula dura de liberação retardada 30 mg- cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas e cápsula dura de liberação retardada 60 mg- cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas. **Indicações:** é indicado para o tratamento de: transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; transtorno de ansiedade generalizada. Transtorno de ansiedade generalizada (ansiedade e preocupação excessivas, presentes na maioria dos dias, por pelo menos seis meses). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. O cloridrato de duloxetina não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com este medicamento, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO. **Advertências: Suicídio:** a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa dos sintomas depressivos. Os médicos devem incentivar seus pacientes a relatarem, a qualquer momento, quaisquer tipos de pensamentos ou sentimentos aflitivos. **Ativação de mania / hipomania:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania. **Convulsões:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de convulsão. **Midríase:** deve-se tomar cuidado ao se prescrever este medicamento para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. **Insuficiência renal ou hepática:** foram descritas concentrações plasmáticas elevadas de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) ou com insuficiência hepática grave. **Elevação das enzimas hepáticas:** elevações nas enzimas hepáticas foram vistas em alguns pacientes tratados com cloridrato de duloxetina em estudos clínicos. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente. **Aumento da pressão sanguínea:** o cloridrato de duloxetina está associado ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes. **Hiponatremia:** casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/L) foram relatados muito raramente. **Sangramento anormal:** pode ocorrer risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar este medicamento em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação (por exemplo: Aspirina® e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs). **Carcinogênese e Mutagênese:** É desconhecida a relevância destas informações obtidas em estudos com camundongos e em humanos. **Danos à fertilidade:** Em um estudo de fertilidade em fêmeas, o nível sem efeito observável (NOEL) para toxicidade materna, toxicidade reprodutiva e toxicidade relativa ao desenvolvimento foi de 10 mg/Kg/dia. **Gravidez (categoria C):** não houve estudos bem-controlados e adequados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução animal nem sempre predizerem a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use cloridrato de duloxetina próximo ao parto. A maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após. **Lactação:** a duloxetina é excretada no leite materno. A dose infantil diária estimada, baseada em mg/Kg, é de aproximadamente 0,14% da dose materna. Devido à segurança de cloridrato de duloxetina em crianças ser desconhecida, não é recomendável amamentar durante o tratamento com este medicamento. **Trabalho de parto e no parto:** o efeito de cloridrato de duloxetina sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. Este medicamento deve ser usado durante o trabalho de parto e no parto somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Efeitos não teratogênicos:** recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN no final do 3º trimestre desenvolveram complicações, exigindo hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação via sonda. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:** Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Avaliação de pacientes quanto ao transtorno bipolar:** Embora não haja estudos clínicos estabelecidos sobre o assunto, acredita-se que o tratamento de tais episódios com um antidepressivo isolado possa aumentar a probabilidade de antecipação de um evento maníaco/misto em pacientes com risco para desenvolverem o transtorno bipolar. **Deve-se observar que este medicamento não está aprovado para o tratamento de depressão bipolar. Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida ao paciente pode ocorrer com o uso com cloridrato de duloxetina, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs). **Uso pediátrico: este medicamento não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos. Atenção diabéticos: contém açúcar. Interações medicamentosas: Inibidores da monoaminoxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, às vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um IMAO. **Antidepressivos tricíclicos (ATC):** deve-se ter cuidado com a administração simultânea de antidepressivos tricíclicos (ATC) e duloxetina, pois esta pode inibir o metabolismo dos ATC. **Drogas metabolizadas pela CYP1A2:** em um estudo clínico, a farmacocinética da teofilina, um substrato da CYP1A2, não foi afetada de forma significativa pela coadministração com cloridrato de duloxetina (60 mg, duas vezes ao dia). **Inibidores da CYP1A2:** Aconselha-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: alguns antibióticos à base de quinolona) e, nesse caso, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deve ser usada. **Drogas metabolizadas pela CYP2D6:** deve-se ter cuidado quando se administrar cloridrato de duloxetina com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e com índice terapêutico estreito. **Inibidores da CYP2D6:** Aconselha-se cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: ISRS). **Drogas metabolizadas pela CYP3A:** não se espera um aumento ou diminuição do metabolismo de substratos da CYP3A (por exemplo: contraceptivos orais ou outras drogas esteroidais) associado ao tratamento com cloridrato de duloxetina. No entanto, estudos clínicos ainda não foram realizados para avaliar este parâmetro. **Drogas metabolizadas pela CYP2C9:** Em um estudo clínico, a farmacocinética da S-varfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina. **Álcool:** três pacientes tratados com cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. **Antiácidos e antagonistas H2:** É aconselhável cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina para pacientes que possam apresentar retardo no esvaziamento gástrico (por exemplo: alguns pacientes diabéticos). Medicamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem promover uma liberação precoce de duloxetina. **Fitoraterápicos:** a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de cloridrato de duloxetina com preparações fitoterápicas que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*). **Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas:** a duloxetina encontra-se altamente ligada a proteínas plasmáticas (> 90%). Portanto, a administração de cloridrato de duloxetina a pacientes tomando outra droga que esteja altamente ligada a proteínas plasmáticas pode causar aumento das concentrações livres da outra droga. **Triptanos:** houve raros relatos de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e um triptano. **Exames laboratoriais e não laboratoriais:** em estudos clínicos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram cloridrato de duloxetina. Já em estudos clínicos para transtorno depressivo maior, observou-se pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. **Nicotina:** a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. **Reações adversas:** Durante os estudos para o tratamento do transtorno depressivo maior, os seguintes eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=3.779): **Reações muito comuns (> 10%):** boca seca, náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, constipação, diarreia, vômito, midríase, visão borrada, sonolência e insônia. **Reações comuns (> 1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, fadiga, sede, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, parestesia, tontura, sonolência, tremor, parestesia, insônia, aumento da pressão sanguínea, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardo na ejaculação, disúria, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, midríase, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, hipotireoidismo, gastrite, hemorragia gastrointestinal, estomatite, disfaça, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal estar, sede, calafrio, laringite, aumento de peso, contração muscular, distúrbio de atenção e da marcha, aumento do colesterol, desidratação, rigidez muscular, letargia, disgeusia, mioclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação, apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, noctúria, poliúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática. **Reação rara (> 0,01% e < 0,1%):** dor de ouvido, halitose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, mioclonia, odor urinário anormal, distúrbio menstrual, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe.

**Posologia:** Abretia® deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de Abretia® recomendada para períodos de 24 horas. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Entretanto, se for quase a hora da próxima dose, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar imediatamente a dose planejada. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Tratamento inicial** para transtorno depressivo maior, dor neuropática periférica diabética, fibromialgia, estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho, transtorno da ansiedade generalizada e doses para pacientes com insuficiência renal: O tratamento com cloridrato de duloxetina deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. Não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confirmem benefícios adicionais. A segurança de doses acima de 120 mg, uma vez ao dia não foi adequadamente avaliada. É consenso que os episódios agudos do transtorno depressivo maior e de ansiedade generalizada (TAG) necessitam de uma terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses ou mais longa. Este medicamento deve ser administrado em uma dose total de 60 mg e de 60-120 mg (TAG), uma vez ao dia. **Dor neuropática periférica diabética - A eficácia de cloridrato de duloxetina deve ser avaliada individualmente, já que a progressão da dor neuropática periférica diabética é bastante variável e o controle da dor é empírico. Fibromialgia - A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da fibromialgia foi demonstrada em estudos placebo-controlados por até 3 meses. Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho - A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas. Interrupção do tratamento - Quando o tratamento com cloridrato de duloxetina precisar ser interrompido é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período, de no mínimo, 2 semanas antes da interrupção completa do tratamento. Se após a diminuição da dose de cloridrato de duloxetina, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de cloridrato de duloxetina usada antes de sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual da dose. **Dose para pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendada a administração de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa, uma dose mais baixa e menos frequente de Cloridrato de duloxetina deverá ser considerada. **Dose para pacientes idosos:** para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com cloridrato de duloxetina deve iniciar com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg. Conseqüentemente, pacientes podem se beneficiar de doses acima de 60 mg, uma vez ao dia. A dose máxima estudada é de 120 mg por dia. Para todas as outras indicações, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos. MS: 1.0390.0192. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br).**

**Referência:** 1. Bula do Produto.

# ABRETIA<sup>®</sup>

Cloridrato de duloxetina

Duloxetina no tratamento da depressão:  
**MELHORA**, em alguns pacientes,  
**NAS DUAS PRIMEIRAS SEMANAS.**<sup>1</sup>

1600006429



30 cápsulas duras  
de liberação  
retardada **60 mg**

30 cápsulas duras  
de liberação  
retardada **30 mg**

- ▶ Transtorno **depressivo** maior;<sup>2</sup>
- ▶ Transtorno de **ansiedade** generalizada (TAG).<sup>2</sup>

- ▶ **Fibromialgia** (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM);<sup>2</sup>



Material destinado exclusivamente à classe médica  
Abril/2018

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM | FARMA<sup>®</sup>  
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE