

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Eficácia e Segurança da Duloxetina no Tratamento
de Dor Crônica na Fibromialgia

Soraya Camargo Ito Suffert

PORTO ALEGRE
2015

Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde – EAD

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Eficácia e Segurança da Duloxetina no Tratamento de Dor Crônica na Fibromialgia

PTC apresentado por Soraya Camargo Ito Suffert
para a obtenção do
título de especialista

Orientadora: Prof. Luciane Nascimento Cruz

RESUMO EXECUTIVO

Título: Eficácia e Segurança da Duloxetina no Tratamento de Dor Crônica na Fibromialgia.

Pergunta: A Duloxetina é eficaz e segura em relação ao tratamento padrão em pacientes portadores de dor crônica na Fibromialgia?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: () Favor (X) Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A dor crônica está associada a sintomas debilitantes, redução da qualidade de vida, perda de população economicamente ativa por afastamentos laborativos, além de elevado custo relacionado ao tratamento, avaliar opções terapêuticas eficazes no tratamento do paciente portador de dor crônica é importante para melhor condução terapêutica e melhora da qualidade de vida. O objetivo deste estudo foi avaliar evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da medicação duloxetina no tratamento de pacientes portadores de dor crônica na Fibromialgia.

População-alvo: portadores de fibromialgia

Tecnologia: medicamento duloxetina

Comparador: medicamento amitriptilina

Local de utilização da tecnologia: Setores público e privado de saúde.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca pelas melhores evidências foi realizada nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Cochrane/BVS, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), MEDLINE via PubMed. Como critérios de inclusão, foram selecionados todos os estudos que avaliaram o uso da Duloxetina em comparação ao tratamento padrão ou placebo em pacientes portadores de dor crônica na Fibromialgia. Para a escolha da melhor evidência disponível para realização deste parecer, priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas com meta-análises de ensaios clínicos randomizados. Foram encontradas 44 referências relacionadas ao tema e três publicações foram selecionadas para elaboração deste parecer.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para avaliação dos desfechos de eficácia foram incluídas 2 revisões sistemáticas com meta-análise de estudos comparando diretamente o efeito da duloxetina *versus* placebo e meta-análise de estudos com comparação indireta da duloxetina *versus* amitriptilina.

Os estudos consideram que o efeito da medicação pode estar associado à melhora de sintomas emocionais e não especificamente em relação à dor física somática. Os

resultados não indicam superioridade da duloxetina em relação à amitriptilina no tratamento de dor crônica na Fibromialgia.

Para avaliação dos efeitos adversos 2 revisões sistemáticas foram consideradas e os principais efeitos adversos foram náusea (37%), boca seca (32%), tonturas (22 %), sonolência (20 %), a insônia (20 %) e diarreia (14 %). Os eventos adversos graves são raros e não foram mais frequentes com a duloxetina em relação ao placebo em qualquer dose.

Qualidade da evidência: A qualidade da evidência foi considerada alta na análise do efeito da duloxetina *versus* placebo e da duloxetina *versus* amitriptilina.

Desfecho eficácia da duloxetina em relação ao placebo (X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Desfecho eficácia da duloxetina x amitriptilina (X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Desfecho efeitos adversos da duloxetina (X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: No Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde podemos destacar os seguintes custos das tecnologias (preço unitário/media ponderada em 2014): amitriptilina 25mg R\$0,047, amitriptilina 75mg R\$ 0,17 a 0,30, duloxetina 30mg R\$0,83 a R\$1,60 e duloxetina 60mg R\$1,91 a R\$9,61

Abstract:

Title: Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Chronic Pain Fibromyalgia.

Question: Is the Duloxetine effective and safe compared to standard treatment in patients with chronic pain in Fibromyalgia??

Recommendation for the use of technology: () Please (X) Uncertain () Against.

Brief justification for the recommendation: Chronic pain is associated with debilitating symptoms, reduced quality of life, loss of economically active population by removals laborativos, and high cost related to treatment, evaluate effective therapeutic options for the patient with the treatment of chronic pain is important for conduction better therapeutic and improved quality of life. The objective of this study was to evaluate available scientific evidence on the efficacy and safety of duloxetine medication in the treatment of patients with chronic pain in Fibromyalgia

Target population: fibromyalgia patients

Technology: drug duloxetine.

Compare: drug amitriptyline.

Place of use of technology: Public and private health sectors

Indication: Treatment of patients with chronic pain in Fibromyalgia.

Characteristics of the technology: Tablets of duloxetine 60mg.

Research question (objective): Is the Duloxetine effective and safe in relation to standard treatment in patients with chronic pain in Fibromyalgia?

Search strategy and assessment of the evidence: We searched electronic databases Cochrane Library/BVS, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), MEDLINE via PubMed. In these inclusion criteria were selected all studies that evaluated the use of duloxetine compared to standard treatment or placebo in patients with chronic pain in fibromyalgia. To choose the best evidence available to carry out this opinion, it has prioritized the selection of systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. We have found 45 references related to the theme and three publications were selected for the preparation of this opinion.

Summary of the results: To evaluate the effectiveness of outcomes it has included 2 systematic reviews with meta-analysis of studies directly comparing the effect of duloxetine versus placebo and meta-analysis of studies with indirect comparison of duloxetine versus amitriptyline. The studies consider the effect of the medication may be associated with improvement of emotional symptoms and not specifically in relation to somatic physical pain. The results do not

indicate superiority of duloxetine compared to amitriptyline in the treatment of chronic pain in fibromyalgia. .

To evaluate the adverse effects were considered two systematic reviews and the largest reactions were nausea (37%) , dry mouth (32%) , dizziness (22%) , somnolence (20%), insomnia (20%) and diarrhea (14%). Serious adverse events were uncommon and were no more frequent with duloxetine than placebo at any dose.

The quality of evidence was considered high in the analysis of the effect of duloxetine versus placebo and duloxetine versus amitriptyline.

Summary of Economic Information : In Brazil we have "Banco de Preços em Saúde", a website made by the government, that described the costs of technologies (unit price/weighted average in 2014):: amitriptyline 25mg R\$0,047, amitriptyline 75mg R\$ 0,17 a 0,30, duloxetine 30mg R\$0,83 a R\$1,60 e duloxetine 60mg R\$1,91 a R\$9,61

Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse.

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Eficácia e Segurança da Duloxetina em Pacientes Portadores de Dor Crônica na Fibromialgia

Posição: Autor principal (X) Coautor () Orientador/Supervisor () Parecerista *Ad hoc* ()

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?
 - a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa: não
 - b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino: não
 - c) Financiamento para redação de artigos ou editorias: não
 - d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área: não
 - e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe: não
 - f) Algum outro benefício financeiro: não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada? não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)? não
4. Você já atuou como perito judicial? não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade? não
 - a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos
 - b) Organização governamental ou não-governamental
 - c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro
 - d) Partido político
 - e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho
 - f) Outro grupo de interesse
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? Não

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade? Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? Não

Sumário:

1. CONTEXTO.....	10
2. INTRODUÇÃO	11
2.1. Descrição da Pergunta e seus detalhes.....	12
2.2. População.....	12
2.3 Intervenção.....	13
2.4 Comparador.....	15
2.5 Desfechos.....	17
2.6 Informações Econômicas.....	17
3. BASES DE DADOS COM ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
4. SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	20
5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	22
5.1 Avaliação Crítica.....	24
6. SINTESE DOS RESULTADOS	25
7. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	28
8. RECOMENDAÇÃO	29
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1. Contexto:

1.1 Objetivo e Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.

Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado como trabalho de conclusão de Curso de Especialização em Avaliação em Tecnologias em Saúde organizado pelo Instituto de Avaliação em Tecnologias (IATS) no Rio Grande do Sul no período de março de 2014 a março de 2015.

O tema deste PTC foi definido com o objetivo de avaliar a eficácia da indicação terapêutica da duloxetina no tratamento de dor crônica presente na Fibromialgia, pois esta condição está associada a sintomas debilitantes, redução da qualidade de vida, perda de população economicamente ativa por afastamentos laborativos, além de elevado custo relacionado ao tratamento. Portanto, identificar opções terapêuticas eficazes no tratamento do paciente portador de dor crônica é importante para melhor condução terapêutica e melhora da qualidade de vida.

2. Introdução:

2.1 Pergunta:

A Duloxetina é eficaz e segura em relação ao tratamento padrão, amitriptilina, nos pacientes portadores de Fibromialgia para melhora da dor crônica?

Quadro 1: Estrutura para Elaboração da pergunta do PTC	
População de interesse	Pacientes portadores de dor crônica. devido fibromialgia
Tecnologia/Intervenção	Duloxetina
Comparador	Amitriptilina (tratamento padrão)
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos	Eficácia: melhora do quadro de dor
	Segurança: efeitos adversos

2.2 .População:

A fibromialgia (FM) é uma condição clínica, que nas últimas décadas tem sido avaliada em estudos para melhor compreensão de suas causas e sintomas, devido seu impacto sócio econômico.

A palavra fibromialgia é derivada do latim *fibro* (tecido fibroso, presente em ligamentos, tendões e fâscias), e do grego *mio* (tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição) e foi proposta inicialmente por Yunus e cols. em 1981.¹

A fibromialgia (FM) pode ser entendida como uma síndrome clínica dolorosa. Além da dor difusa em musculatura esquelética e do achado físico de múltiplos pontos sensíveis, a maior parte dos pacientes com FM também relata fadiga, rigidez muscular, dor após esforço físico e anormalidades do sono. Pode também haver sintomas de depressão, ansiedade, deficiência de memória, desatenção, cefaleia tensional ou enxaqueca, tontura, vertigens, parestesias, sintomas compatíveis com síndrome do intestino irritável ou com síndrome das pernas inquietas, entre diversos outros sintomas não relacionados ao aparelho locomotor. A dor crônica generalizada, entretanto, é o sintoma cardinal.¹

A FM ocorre em qualquer idade e é diagnosticada muito mais frequentemente no sexo feminino. Os primeiros estudos dedicados à prevalência da FM foram publicados na década de 1980, porém, com critérios diagnósticos diferentes, apesar de próximos aos atuais. As prevalências variaram de 2,1% em clínica privada; 5,7% em ambulatório de clínica médica; 5% a 8% em pacientes hospitalizados; até 14% a 20% em ambulatórios de reumatologia.¹

Um estudo brasileiro identificou a prevalência de 2,5% na população, sendo a maioria do sexo feminino, das quais 40,8% entre 35 e 44 anos de idade².

A FM é uma condição comumente observada na prática clínica diária e uma das principais causas de consultas referentes ao sistema musculoesquelético, sendo ainda considerada o segundo distúrbio reumatológico mais encontrado, superada apenas pela osteoartrite¹.

O Consenso Brasileiro de Fibromialgia, proposto pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, considera que dentre os compostos tricíclicos, a amitriptilina, e entre os relaxantes musculares, a ciclobenzaprina reduzem a dor e frequentemente melhoram a capacidade funcional estando, portanto, recomendadas para o tratamento da fibromialgia⁶. Considera também que dentre os antidepressivos que bloqueiam a recaptção da serotonina e da noradrenalina, a duloxetina e o milnaciprano foram recomendados por reduzirem a dor e frequentemente melhorarem a capacidade funcional dos pacientes com fibromialgia⁶.

Conforme Protocolo de Dor Crônica do Ministério da Saúde, não existe tratamento medicamentoso significativamente eficaz para fibromialgia. Contudo, alguns pacientes se beneficiam do uso de tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão.⁷

A dor é o sintoma cardinal da Fibromialgia com um impacto importante na qualidade de vida dos pacientes, podendo levar a depressão e ansiedade. Desta forma, o tratamento adequado e eficaz para dor crônica promoverá uma melhor condução terapêutica da Fibromialgia.

2.3 Intervenção:

Aspectos regulatórios das tecnologias em investigação:

Medicamento Cymbalta[®] denominação genérica duloxetina registro na ANVISA na data de 12/11/2012 nas doses de 30 e 60 MG pelo laboratório Lilly, até o momento não registrada apresentação genérica no Mercado Brasileiro

Composição: Cada cápsula contém: 33,7 MG de cloridrato de duloxetina equivalente a 30 MG de duloxetina ou 67,3 MG de cloridrato de duloxetina equivalente a 60 MG de duloxetina, ambos em microgrânulos de cobertura entérica, com a finalidade de evitar a degradação da droga no meio ácido do estômago.

Mecanismo de ação:

Duloxetina é um medicamento da classe dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina.¹

O início da ação da duloxetina, pela via oral, ocorre 6 horas após a administração do medicamento.¹

Indicações :

Duloxetine é um medicamento antidepressivo que age no sistema nervoso central (SNC), proporcionando melhora de:

- sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior;
- sintomas dolorosos em pacientes com neuropatia diabética [doença que provoca lesão dos nervos devido aos altos níveis de glicose (açúcar) no sangue];
- sintomas dolorosos em pacientes com fibromialgia (doença que provoca dor muscular e fadiga /cansaço) - sintomas do estado de dor crônica associados à dor lombar crônica;
- sintomas dos estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos
- sintomas ansiosos em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada.

Fibromialgia:

O tratamento com CYMBALTA 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 evidência que doses maiores que 60 MG/dia confirmem benefícios adicionais, mesmo em pacientes que não respondem a uma dose de 60 MG e doses mais altas estão associadas a uma taxa maior de reações adversas.

Contra Indicações e Efeitos Adversos:

CYMBALTA não é indicado para menores de 18 anos, não é recomendado para gestantes e mulheres em período de amamentação e em pacientes em uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO).

Síndrome Serotoninérgica: O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica pode ocorrer com o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina e com inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina, incluindo o tratamento com CYMBALTA, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs). Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental do paciente (por ex.: agitação, alucinações e coma), instabilidade autonômica [por ex.: taquicardia (aumento dos batimentos cardíacos), pressão sanguínea instável e hipertermia (aumento da temperatura corporal), desvios neuromusculares (por

ex.: hiper-reflexia e falta de coordenação) e/ou sintomas gastrointestinais [por ex.: náusea (vontade de vomitar), vômito e diarreia].¹

2.4. Comparador:

Aspectos regulatórios das tecnologias em investigação:

TRYPTANOL® medicamento com denominação genérica de amitriptilina com registro na ANVISA na data de 07/10/2013. Doses disponíveis 25 e 75 MG com disponibilidade da apresentação genérica.

Composição:

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87.¹

Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotoninérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptção dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptção da norepinefrina e/ou serotonina é à base da atividade antidepressiva da amitriptilina.¹

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem pico dentro de 6 horas após a dose oral.¹

Indicações:

Tratamento de dor crônica/fibromialgia e depressão.

Contra Indicações e Efeitos Adversos:

Cardiovasculares: hipotensão, síncope, hipertensão, taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, alterações não específicas no ECG e alterações na condução AV.

Relacionadas ao SNC e Neuromusculares: estados confusionais, distúrbios de concentração, desorientação, delírios, alucinações, excitação, ansiedade, inquietação, sonolência, insônia, pesadelos, torpor, formigamento e parestesias das extremidades, neuropatia periférica, falta de coordenação, ataxia, tremores, coma, tonturas, alteração dos traçados do EEG, sintomas extrapiramidais (incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia), disartria e zumbidos.

Anticolinérgicas: secura na boca, turvação visual, midríase, distúrbios da acomodação, aumento da pressão intraocular, constipação, íleo paralítico, hiperpirexia, retenção urinária, dilatação do trato urinário.

Alérgicas: erupção cutânea, prurido, urticárias, fotossensibilização, edema da face e da língua.

Hematológicas: como depressão da medula óssea (incluindo agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia).

Gastrintestinais: náusea, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, alteração do paladar, diarreia, tumefação da parótida, língua negra e, raramente, hepatite (inclusive disfunção hepática e icterícia).

Endócrinas: no homem: tumefação testicular e ginecomastia; na mulher: aumento das mamas e galactorréia; aumento ou diminuição da libido, impotência, elevação ou redução dos níveis da glicemia, síndrome da secreção inapropriada do ADH (hormônio antidiurético).

Outras: tontura, fraqueza, fadiga, cefaleia, aumento ou perda de peso, edema, aumento da transpiração e da frequência urinária e alopecia.

Sintomas Causados pela Interrupção do Medicamento: a interrupção abrupta do tratamento após administração prolongada pode produzir náusea, cefaleia e mal-estar. Observou-se que a redução gradual da posologia em duas semanas produz sintomas transitórios que compreendem irritabilidade, inquietação e distúrbios do sono e dos sonhos; esses sintomas não são indicativos de dependência. Raros casos

de mania ou hipomania foram relatados entre 2-7 dias após a interrupção da terapia crônica com os antidepressivos tricíclicos¹.

A amitriptilina não deve ser usada em gestantes, mulheres em período de amamentação e em crianças menores de 12 anos. A amitriptilina é contra-indicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal¹.

2.5 Desfechos:

Os desfechos considerados para análise da tecnologia neste estudo se relacionam a:

- Eficácia da duloxetina avaliada através da melhora do quadro de dor crônica na Fibromialgia.
- Segurança da utilização da mesma em relação à presença de efeitos adversos.

2.6 Informações econômicas:

Os pacientes com FM consomem quantias exorbitantes de recursos financeiros na área da saúde pública ou particular, tanto em tratamento como em investigação diagnóstica.¹

A dimensão do impacto econômico e financeiro da FM para a sociedade pode ser evidenciada em estudo americano publicado em 2007 por Berger e cols, que encontrou um custo anual de 9.573 dólares por paciente, representando gastos três a cinco vezes maiores do que a população em geral³.

Da mesma forma, uma pesquisa realizada na Holanda por Boonen em 2005, identificou gastos médios anuais de 7.813 euros por paciente com FM, 8.533 euros para

a dor lombar crônica e 3.205 euros para a espondilite anquilosante – este último montante calculado antes da aprovação de produtos biológicos para o tratamento da espondilite anquilosante.⁴

Segundo Spaeth em 2009, supondo que a FM estivesse afetando 3% da população, conforme dados estatísticos, e usando os dados apresentados por estudos demográficos, essas estimativas podem ser traduzidas para os custos anuais incrementais de cerca de 12 bilhões de euros para uma população de 80 milhões, por exemplo, dos quais 960 milhões de euros (8%) representam os custos do tratamento farmacológico⁵.

No Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde podemos destacar os seguintes custos das tecnologias:

Tecnologia	Preço unitário (R\$)
Amitriptilina 25mg	0,047
Amitriptilina 75mg	0,17- 0,30
Duloxetina 30mg	0,83- 1,60
Duloxetina 60mg	1,91- 9,61

3. Bases de dados consultadas com estratégias de busca:

Descritores de busca: MESH Amitriptyline, Duloxetine and Fibromyalgia, Pain and Pain Chronic e DeCS Amitriptilina, Duloxetina e Fibromialgia.

Busca de Evidências Científicas: Foi realizada busca de evidências por estudos com os seguintes desenhos: Metanálises e Revisões sistemáticas e Ensaio Clínico Randomizado que envolvam humanos, sem restrição de gênero ou idade, sem restrição de idiomas.

Considerado a patologia fibromialgia e a melhora do quadro de dor crônica com uso terapêutico da duloxetina em relação à amitriptilina nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Birreme), Medline (via Pubmed) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Base de pesquisa	Termos
Medline (via Pubmed) ¹	((("Fibromyalgia"[Mesh]) AND "Pain"[Mesh]) OR "Chronic Pain"[Mesh]) AND "duloxetine" [Supplementary Concept])
The Cochrane Library (via Bireme) ²	Fibromyalgia and Duloxetine
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) ³	Fibromyalgia and Duloxetine

1. Medline (Via Pubmed) disponível em: <www.pubmed.gov>

2. The Cochrane Library (Via Bireme) disponível em:
<<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>

3. Center for Reviews and Dissemination disponível em:
<www.york.ac.uk/inst/crd>

4. Seleção de Estudos:

Após levantamento bibliográfico nas bases de dados, foram identificados 44 artigos para análise.

Realizada leitura dos resumos de todos os artigos encontrados para estabelecer quais apresentavam informações relacionadas a segurança e eficácia da medicação duloxetina. Após esta triagem inicial, foram destacados 13 artigos para leitura integral.

Na leitura integral, selecionadas 3 revisões sistemáticas que resultaram em meta-análises sobre a segurança e eficácia da duloxetina no tratamento da dor crônica presente na Fibromialgia, 3 ensaios clínicos randomizados e 7 revisões não sistemáticas.

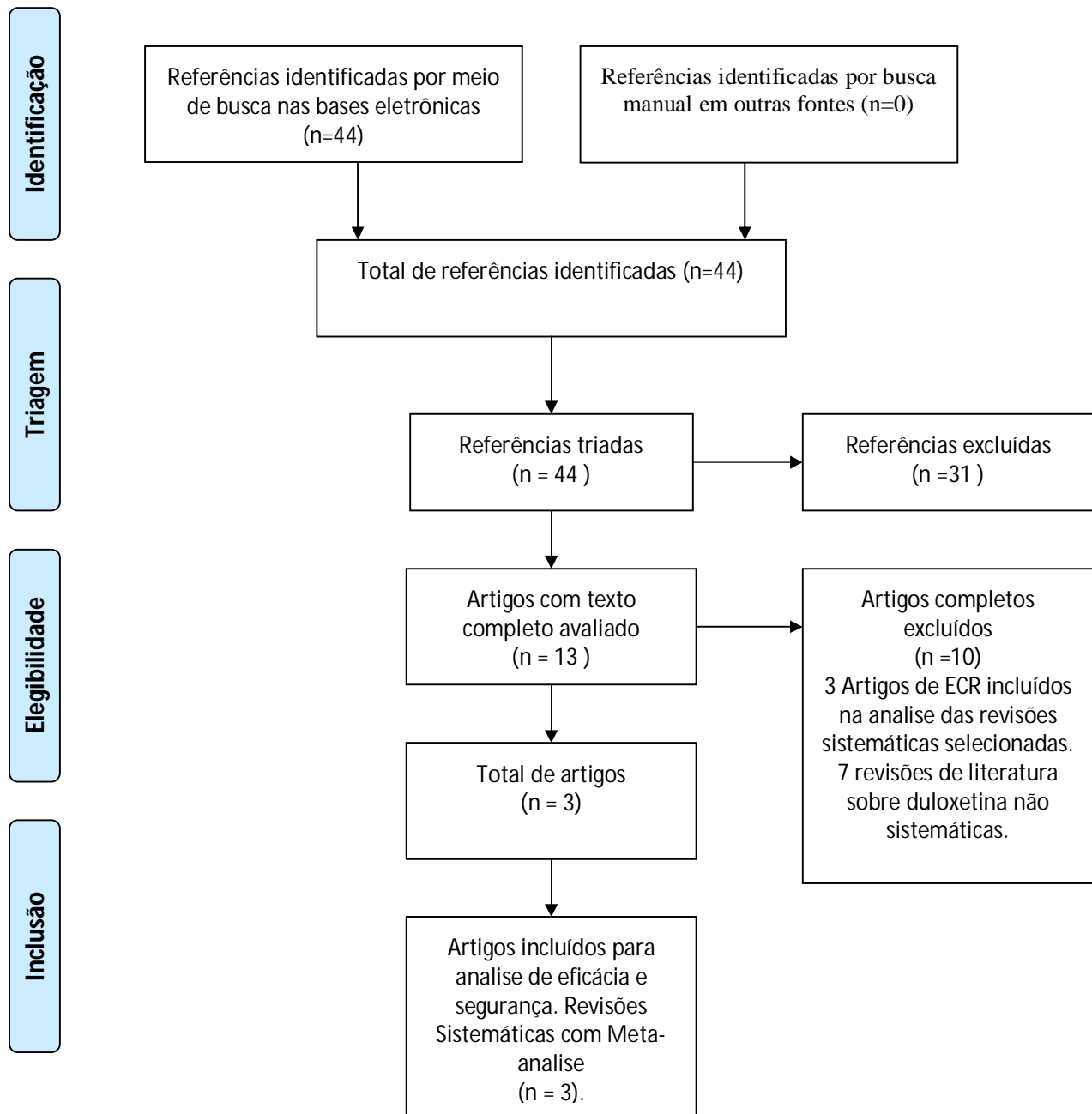
Dentre os 3 ensaios clínicos randomizados encontrados, os mesmos foram analisados nas revisões sistemáticas/meta-análises selecionadas e para não realizar dupla análise de informações eles foram excluídos.

Como foram identificados estudos com qualidade metodológica superior pela classificação de GRADE, as 7 revisões não sistemáticas de literatura foram também excluídas.

Apresentação de fluxograma da busca de evidências científicas.

Adapted from : PRISMA- Transparent Reporting of Systematic Reviews and
Meta analyses.

Available at.: <<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>>



5. Caracterização dos Estudos Selecionados:

I. Resultados relacionados ao desfecho melhora da dor crônica.

Estudos	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Lunn et al. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia Cochrane database of Systematic reviews, issue 9, 2014.	Revisão Sistemática: 6 Estudos com (n: 2249) Adultos portadores de Fibromialgia Intervenção: uso de duloxetina 60mg/dia por período superior a 12 semanas em relação ao placebo.	Melhora da dor crônica em pacientes com fibromialgia em uso de duloxetina. Para avaliação da melhora da dor foram utilizadas escalas validadas (visuais analógicas ou categóricas) para verificar intensidade de dor ou para alívio da dor.	RR para redução da dor $\geq 50\%$ 1,57 IC 95% 1,2 -2,06 NNTB 8 IC 95% 4 a 21
Limitações do estudo	O estudo avalia que a eficácia da duloxetina no tratamento de dor crônica em pacientes com fibromialgia não apresenta a mesma magnitude de outras condições de dores crônicas considerando a questão da associação com questões emocionais. Recomenda realização de mais estudos específicos para estabelecer a eficácia desta indicação		
Häuser, W at al 2011. <i>Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis</i>	Revisão Sistemática e meta-análise 13 estudos (9 em relação à AMT e 4 em relação a DLX). População total de 1155 adultos, portadores de fibromialgia, em análise a dor crônica e eficácia da medicação amitriptilina e duloxetina em relação ao controle placebo.	Melhora da dor crônica em pacientes com fibromialgia em uso de amitriptilina e duloxetina. Para avaliação da melhora da dor foram utilizadas escalas validadas (visuais analógicas ou categóricas) para verificar intensidade de dor ou para alívio da dor.	Standardized mean Differences (SMD) AMT -0,43 (-0,75,-0,11) SMD DLX -0,33(-0,43,-0,3) Comparison effect estimate/ Risco relativo indireto AMT vs DLX (IC95%) 1,35 (1,10,1.64)
Limitações do estudo	1. Os estudos realizados com a medicação amitriptilina não apresentam a mesma qualidade metodológica (descrição de randomização não fica clara) dos estudos realizados com a duloxetina que podem contribuir para superioridade dos resultados relacionados ao controle da dor. 2. Efeitos significativos relacionados à dor foram encontrados em estudos com desenho cross over de amitriptilina.		
Asquad Sultan e cols, Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials,2008	Revisão Sistemática e meta-análise 3 estudos . População total de 996, adultos, portadores de fibromialgia com dor moderada a forte, em análise a dor crônica e eficácia da medicação nas doses de 60mg e 120 / dia em relação ao placebo. Duração de 12 a 13 Semanas	Melhora da dor crônica em no mínimo 50% em pacientes com fibromialgia em uso de duloxetina. Para avaliação da melhora da dor foram utilizadas escalas validadas (visuais analógicas ou categóricas) para verificar intensidade de dor ou para alívio da dor.	Eficácia redução de no mínimo 50% da dor crônica da fibromialgia nas doses de 60/120 MG de duloxetina. RR 1.7 (1.4 to 2.1)IC 95% NNT/NNTp/NNH 6.4 (4.7 to 9.9) IC 95%.

Limitações do estudo

Um dos estudos relacionados para análise da eficácia da duloxetina relacionava na amostra apenas mulheres e alguns participantes associavam diagnóstico de depressão que pode influenciar nos resultados do controle da dor

II. Resultados relacionados aos eventos adversos:

Estudo	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Lunn et al Duloxetine for treating painful neuropathy , chronic pain or fibromyalgia Cochrane database of Systematic reviews, issue 9 , 2014	Revisão Sistemática e Meta-análise: 13 Estudos com (n:1587 experimental e N 1451 controle) Intervenção: uso de duloxetina 60mg/dia presença de algum efeito colateral	Eventos Adversos	Na dose de 60mg RR 1,15 IC 95% (1,10-1,20)
	Revisão Sistemática e Meta-análise: 3 Estudos com (n:274 experimental e n 231 controle) Intervenção: uso de duloxetina 120mg/dia presença de algum efeito colateral	Eventos Adversos	Na dose de 120mg RR 1,19 IC 95% (1,09-1,30)
Asquad Sultan e cols, Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials,2008	Revisão Sistemática e Meta-Análise: A presença de algum efeito colateral nas doses de 60/120mg foram destacadas em 4 estudos com população total de 1243	Efeitos adversos	RR 1,2 IC 95% (1,2-1,3) NNT/NNTp/NNH 6,7 IC 95% (5,0-10,0)

5.1 Avaliação Crítica:

Parâmetros	Lunn Michel PT Cochrane database of Systematic reviews, issue 9 , 2014	Häuser, W at al 2011	Asquad Sultan e cols, 2008
A revisão se baseou numa pergunta estruturada , explicita e sensível?	sim	sim	sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa*?	sim	sim	sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	sim	sim	sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	sim	sim	sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	sim	sim	sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	sim	sim	sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	sim	sim	sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	sim	sim	sim

6. Síntese dos resultados:

Os estudos selecionados para avaliar a indicação da duloxetina no tratamento de dor crônica em pacientes com Fibromialgia envolveram 3 revisões sistemáticas que resultaram em meta-análises sobre o tema. Somente 2 revisões realizaram avaliação sobre efeitos adversos com análises dos principais efeitos colaterais.

A Revisão Sistemática e meta análise realizada por Lunn Michael PT última revisão em 2014, encontrou 6 estudos envolvendo 2249 adultos portadores de fibromialgia,. Foi analisado o uso de duloxetina 60mg/dia e 120mg/dia por período superior a 12 semanas.O RR considerado para redução da dor em no mínimo $\geq 50\%$ foi de 1,57 com IC 95% (1,2 -2,06) NNTB 8 IC 95% (4 a 21) em relação ao placebo.

A presença de efeitos colaterais foi dose dependente e em 12,6% dos participantes levaram a descontinuidade do tratamento em relação ao grupo placebo que apresentou taxa de suspensão de 5,8% (RR 1,99, IC 95% 1,67-2,37), efeitos colaterais maiores foram raros. O NNTB para a cessação do tratamento foi de 17 (95% IC 13 a 26). Não foi possível realizar análise de sensibilidade.

Os estudos observacionais considerados nesta revisão demonstraram os seguintes efeitos colaterais mais comuns de duloxetina: náusea (37%) , boca seca (32%) , tonturas (22 %) , sonolência (20 %) , a insônia (20 %) e diarreia (14 %) .

Lunn e cols analisaram efeitos colaterais em diversas doses de duloxetina, para este protocolo foram consideradas apenas nas doses de 60 e 120mg considerando que estas doses foram as avaliadas em relação a eficácia do tratamento de dor crônica presente na fibromialgia. Além disso, o estudo realizou meta-análise de efeitos adversos de uma forma generalizada e também individualizada de cada efeito colateral. Desta forma, o número de estudos considerados para análise de efeitos adversos é diferente do número de estudos avaliados na análise da eficácia da medicação.

Os autores concluíram que o efeito da medicação pode estar associado à melhora de sintomas emocionais e não especificamente em relação à dor física somática. Considera que mais estudos podem estabelecer melhor a eficácia da medicação para o controle da dor em fibromialgia e recomenda que novas pesquisas preferencialmente

possam ser realizadas sem envolver os laboratórios que desenvolvem a medicação. Esta revisão destacou inclusive a literatura cinza em seu levantamento

Algumas considerações relacionadas aos estudos analisados são pertinentes e destacadas pelos autores. Alguns ensaios envolvem participantes portadores de depressão associado ao diagnóstico principal fibromialgia. Grande parte destes estudos apresentaram baixo risco de viés pelo desenho metodológico, embora as taxas de abandono ao tratamento sejam significativas entre os participantes, parte dos estudos foram realizados ou patrocinados pelo fabricante da droga, considerações que podem adicionar um risco de viés em alguns domínios.

A Revisão Sistemática e Meta-Análise realizado por Hauser em 2011 encontrou 13 estudos (9 em relação a Amitriptilina (AMT) e 4 em relação a Duloxetina (DLX). População total de 1155 adultos, portadores de fibromialgia, em análise a dor crônica e eficácia da medicação amitriptilina e duloxetina em relação ao controle placebo. A revisão realizou análise de meta regressão para avaliar a amitriptilina em relação à dor ($\beta=0,06$, $p=0,6$). A avaliação do Funnel Plot da amitriptilina não foi sugestivo de viés.

Considerações realizadas pela revisão: os ensaios utilizados como fonte de informações apresentava boa qualidade metodológica para medicação duloxetina e menor qualidade para amitriptilina. Existiu uma grande variedade de avaliações e formas de mensurar os desfechos avaliados, no caso da dor foram utilizadas escalas visuais ou numéricas relacionadas à intensidade da dor. Efeitos significativos relacionados à dor foram encontrados em estudos com desenho cross over de amitriptilina.

Esta revisão não faz considerações relacionadas aos efeitos colaterais da duloxetina.

A revisão considera em sua conclusão que a eficácia da duloxetina não se apresentou superior a amitriptilina, fato que pode ser resultado do maior rigor metodológico dos estudos realizados para medicação duloxetina e considera a recomendação da duloxetina como primeira opção em condições de fibromialgia associadas à depressão maior. Recomenda a realização de ensaios clínicos metodologicamente mais rigorosos para amitriptilina.

A revisão declara conflitos de interesse de dois pesquisadores.

A Revisão Sistemática e Meta-Análise realizada por Asquad e col em 2008, encontraram 3 estudos . População total de 996, adultos, portadores de fibromialgia com dor moderada a forte, em análise a dor crônica e eficácia da medicação nas doses de 60mg e 120 / dia . Duração de 12 a 13 Semanas.

Suspensão do tratamento com duloxetina devido eventos adversos ocorreu mais frequentemente com duloxetina (15 %) do que o placebo (8 %) .O NNH foi de 15 (11 a 25) . Efeitos adversos foram de 2% a 8 % com 60 mg a 120 mg , dando um NNH de 19 (11 a 86) para 120 mg em comparação com 60 mg . A presença de pelo menos um evento adverso foi mais frequente em pacientes tomando duloxetina (82%) do que placebo (67%) .

Considerações da Revisão: a revisão considera que os estudos fonte apresentavam boa qualidade metodológica, a presença de efeitos colaterais é maior em dose de 120mg de duloxetina. Relata algumas limitações da revisão, relacionadas às características dos estudos de base, que apresentaram um seguimento em média de 12 semanas período pequeno para estabelecer a segurança e eficácia da medicação em longo prazo, a forma de avaliação de melhora da dor em no mínimo de 50% considerando escalas validadas visual analógica e escalas categóricas diferentes nos estudos durante 24 horas e associação de quadro depressivo maior ao diagnóstico de fibromialgia.

Os pesquisadores declaram não ter conflito de interesse neste estudo.

7. Qualidade da evidencia

Para as comparações entre duloxetina nos desfechos de eficácia e segurança, a qualidade da evidência foi considerada “alta”. Os critérios para categorizar a qualidade da evidência foram:

Tipo de estudo: Meta-análises de Ensaio clínico randomizados. A qualidade da evidência foi considerada “alta”.

Risco de viés: Meta-análises realizadas conforme orientação do Prisma. A qualidade da evidência foi mantida “alta”.

Os estudos selecionados nas bases de evidências pesquisadas apresentam pela Classificação de Nível de Evidência Científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine Nível de evidencia 1 A.

Considerando a classificação pelo método GRADE a qualidade da evidencia encontrada é de alta qualidade em relação aos artigos de meta-análise identificados. No entanto, é importante ressaltar, que os estudos analisados nestas revisões sistemáticas seguidas de meta-análises apresentam limitações metodológicas que devem ser consideradas com maior cuidado na interpretação dos resultados.

8. Recomendações

Considerando as evidências atuais disponíveis existe uma recomendação fraca a favor da tecnologia para tratamento de dor crônica presente na Fibromialgia.

9. Considerações Finais:

Diante dos resultados encontrados, devemos considerar que a tecnologia, no caso a medicação duloxetina, necessita de mais ensaios clínicos controlados para estabelecer sua eficácia e segurança no tratamento da dor crônica em portadores de fibromialgia e que preferencialmente possam ser realizados sem participação dos laboratórios produtores da tecnologia. Seria interessante que a realização de novos ensaios também fosse aplicada não somente em população europeia, americana e caucasiana, para que fosse possível considerar uma validade externa mais próxima de nossa realidade.

Referências Bibliográficas:

1. Helfenstein Junior, M.; Goldenfum, MA.; Siena, C. A. F. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 58, n. 3, June 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-2302012000300018&lng=en&nrm=iso>. Access on 04 Feb. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000300018>.

2. Érika RS, Ana LP, De Barros, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: A study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31:594–597. Available from <http://www.copcord.org/Publications/Brazil%20copcord.pdf>. Access on 04 Feb. 2015.

3. Berger, A., Dukes, E., Martin, S., Edelsberg, J. and Oster, G. (2007), Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, 61: 1498–1508. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040193/>. Access on 04 Feb. 2015

4. Boonen A, Van Den Heuvel R, Van Tubergen A, Goossens M, Severens J, Van Der Heijde D *et al*. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:396-402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1755408/>. Access on 04 Feb. 2015.

5. Spaeth M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11:117-21. Available from: <http://arthritis-research.com/content/pdf/ar2715.pdf>. Access on 04 Feb. 2015.

6. Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia. Heymann, RE et al. *Rev. Bras. Reumatol.* [online]. 2010, vol.50, n.1, pp. 56-66. ISSN 0482-5004. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S048250042010000100006&script=sci_arttext. Access on 09 Feb. 2015.

7. Portal da Saúde/SUS 2015. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 1083 – 02/10/2012.

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Dor-Cr--nica.pdf>. Acesso em 09 de janeiro de 2015

8. ANVISA 2015. *Agencia Nacional de Vigilância Sanitária*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>. Acesso em 02 de janeiro de 2015

9. FDA 2015. *U.S. Food and Drug Administration*. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm> Access on 02 Jan. 2015

10. Lunn Michael PT, Hughes Richard AC, Wiffen Philip J. *Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia*. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD007115. DOI: 10.1002/14651858. CD007115. pub4. Available from: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD007115&lib=COC>. Access on 02 Jan. 2015

11. Häuser, W. et al. *Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*. 50(3): 532-43. Mar de 2011. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/50/3/532.long>. Access on 02 Jan. 2015

12. Sultan, A et al. *Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials*. *BMC Neurology*. 8:29. 2008. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2377-8-29.pdf> . Access on 02 Jan. 2015