

# CAPÍTULO 21

## USO DA DULOXETINA NO CONTROLE DA DOR DE PACIENTES COM POLINEUROPATHIA DIABÉTICA

Data de aceite: 01/06/2022

Data de submissão: 27/04/2022

### Hugo Felipe França de Souza

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<https://orcid.org/0000-0003-0411-2942>

### Athaluama Pires da Silva Inocencio

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<http://lattes.cnpq.br/4205715560898691>

### Paulo Roberto Hernandes Júnior

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### Cleyton Agra da Silva

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe

<http://lattes.cnpq.br/3227867140941411>

### Ronald de Oliveira

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<https://orcid.org/0000-0002-9996-1228>

### Rúbio Moreira Bastos Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade Nova Iguaçu (UNIG)

<http://lattes.cnpq.br/1039364663041732>

### Leonardo Barbosa Figueiredo Gomes

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

<http://lattes.cnpq.br/4961252133256247>

### Camille Freitas de Araujo

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<http://lattes.cnpq.br/5553129353945737>

### Hugo Alves de Castro

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<http://lattes.cnpq.br/1707291648901320>

### Mariana Souza e Silva

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<http://lattes.cnpq.br/2654603116409294>

### Rossy Moreira Bastos Junior

Doutorando da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

<http://lattes.cnpq.br/0075913838823892>

### Paula Pitta de Resende Côrtes

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)

<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

**RESUMO:** A polineuropatia diabética refere-se ao acometimento do sistema nervoso amplo decorrente dos danos à microcirculação epineural, causando degeneração axonal e desmielinização segmentar. Apesar das numerosas classes farmacológicas, há controvérsia sobre qual tratamento deve ser instituído a pacientes com dor crônica persistente. A droga ideal deve ser eficaz e tolerável pelo organismo. Dessa forma, o objetivo desta revisão foi levantar as principais conclusões a respeito da utilização do antidepressivo dual duloxetina no tratamento

polineuropatia sensório-motora distal e simétrica (Iqbal Z).

O diagnóstico da PND depende de uma anamnese cuidadosa sobre os sintomas sensório-motores, além da análise da qualidade e intensidade da dor, e de um exame físico avaliando reflexos e o teste do monofilamento (Tesfaye S). As diretrizes norte-americanas recomendam a pregabalina, um anticonvulsivante, como tratamento de primeira escolha para esse tipo de acometimento do DM2. Contudo, drogas de outras classes, como antidepressivos duais e tricíclicos, também se mostram possivelmente eficazes no controle algíco da PND (Walfogel JM).

Apesar das numerosas classes farmacológicas, a controvérsia sobre qual tratamento ser instituído a pacientes com dor crônica ainda persiste. A droga ideal deve ser eficaz e tolerável pelo organismo. A duloxetina é um antidepressivo dual, inibe a recaptação da serotonina e da norepinefrina, estando presente nas diretrizes de tratamento de transtornos depressivos e dores crônicas. No entanto, sua eficácia ainda é contestada, bem como na revisão sistemática de Cipriani A et al., na qual não houve significância da duloxetina sobre outros antidepressivos.

Dessa forma, o objetivo desta revisão foi levantar as principais conclusões a respeito da utilização do antidepressivo dual duloxetina no tratamento da dor polineuropática periférica de origem diabética.

## 2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library (CL) e Directory of Open Access Journals (DOAJ). Os descritores escolhidos para a busca dos artigos nas plataformas foram “duloxetine”, “diabetic peripheral neuropathic” e “treatment”, conectados pelo operador booleano “AND” e sendo possível encontrá-los nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira AS, Shitsuka DM). Neste estudo, foram incluídos artigos de ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, sem recorte de tempo. Foram excluídos artigos fora do tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e metanálises, e artigos duplicados entre as plataformas.

## 3 | RESULTADOS

Foram encontrados 242 artigos. Desses, 145 eram do PubMed, 78 eram do CL e 19

Autor	Ano	Amostra	Principais conclusões
Boyle J et al	2012	104	Redução da dor, aumento do tempo de vigília e excitação do sistema nervoso central.
Tanenberg RJ et al.	2011	407	Redução da dor. Insônia e redução do apetite foi um efeito colateral comum entre os pacientes.
Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M.	2019	104	Redução da dor e fácil adesão pelos pacientes.
Gao Y et al.	2015	405	Redução da dor. Outros efeitos foram: náuseas, sonolência e astenia.
Wernicke JF et al.	2009	1024	Seguro para pacientes com doença cardiovasculares.
Yuen E et al.	2013	1139	Tem maior efeito de redução da dor em pacientes com dores mais intensas.
Pritchett YL et al.	2007	1139	Significante efeito no controle da dor.
Armstrong DG et al.	2007	1139	A duloxetina atingiu efeitos positivos significantemente superiores aos do placebo no controle da dor.
Gao Y et al.	2010	215	Redução da dor. Os efeitos colaterais foram: náuseas, anorexia, disúria e sonolência.
Raskin J et al.	2006	449	Alívio significativo da dor. Efeitos como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial foram relatados.
Tanenberg RJ et al.	2014	407	A eficácia da duloxetina é maior quando usada em monoterapia.
Wernicke JF et al.	2006	334	Início precoce da inibição da dor, sem afetar os níveis glicêmicos.
Irving G et al.	2014	407	O uso da duloxetina está associado à insônia e perda de peso.
Kajdasz DK et al.	2007	1139	Eficaz na redução da dor e bem tolerada.
Tesfaye S et al.	2013	1143	O uso da duloxetina combinada a um anticonvulsivante não foi significantemente superior ao seu uso em monoterapia.
Raskin J et al.	2006	237	Não houve alterações do perfil glicêmico ou lipídico. Um sintoma adverso comum foi a náusea.
Skljarevski V et al.	2009	216	Eficaz no controle da dor, mas alguns pacientes podem necessitar de doses maiores.
Ziegler D et al.	2007		A eficácia da droga está associada a maiores níveis de dor.
Wernicke JF et al.	2007	293	O uso da duloxetina causou astenia, mas é segura quanto ao perfil lipídico, nervos e função ocular.
Raskin J et al.	2005	348	Grande redução da dor, sem efeito no controle glicêmico
Skljarevski V et al.	2010	236	Redução significativa da dor e melhora do estado geral do paciente.
Moore RA et al.	2014	4343	Redução precoce da dor e baixo índice de ineficácia.
Goldstein DJ et al.	2005	457	Boa resposta na redução da dor.
Wasan AD et al.	2009	1024	Segura para pacientes com 65 anos ou mais.
Schmitt H et al.	2006	1139	Eficaz no controle da dor e sua ação tende a ser precoce.
Enomoto H et al.	2018	303	A duloxetina se mostra não inferior a anticonvulsivantes no controle da dor.

em baixas doses não se mostrou superior que a associação de dois ou mais medicamentos no controle da dor. Por outro lado, seu uso em monoterapia em altas doses se mostrou eficaz no controle álgico. Além disso, não houve alterações laboratoriais importantes entre os grupos estudados, independentemente da dose ou da combinação da duloxetina com outras medicações. Os escores de qualidade de vida utilizados na avaliação global dos pacientes evidenciaram uma melhora no bem-estar daqueles que se encontram dentro de uma resposta satisfatória para a sensação de dor.

Além da melhora na qualidade de vida, Smith EM et al., relataram os efeitos adversos no uso da duloxetina. Os sintomas mais comuns são de origem gastrointestinal, constipação e náuseas, e de origem nervosa, insônia ou sonolência. Mesmo com a existência de efeitos adversos, todavia, o índice de desistência do tratamento não ultrapassou os 8%, demonstrando que tais efeitos são maiormente toleráveis e adaptáveis pelos pacientes.

## 5 | CONCLUSÃO

O uso da duloxetina em pacientes com polineuropatia diabética se associou a um suficiente controle da dor. Seu uso é seguro para pacientes com doenças cardiovasculares e não há evidências o bastante que comprovem alterações laboratoriais com seu uso prolongado. Também mostrou-se seguro em pacientes com mais de 65 anos, e seus efeitos colaterais são toleráveis pela maior parte dos pacientes. Estudos com populações maiores e com maior tempo de acompanhamento devem ser encorajados.

## REFERÊNCIAS

1. Sistema Universidade Aberta do SUS – UNA-SUS [homepage na internet]. Diabetes, hipertensão e obesidade avançam entre os brasileiros [acesso em 11 set 2021]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/>
2. Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019 Aug;8(11):1837.
3. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):828-849.
4. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28 Suppl 1:8-14.
5. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017 May 16;88(20):1958-1967.
6. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespudi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006533.

20. Irving G, Tanenberg RJ, Raskin J, Risser RC, Malcolm S. Comparative safety and tolerability of duloxetine vs. pregabalin vs. duloxetine plus gabapentin in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Int J Clin Pract.* 2014 Sep;68(9):1130-40.
21. Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther.* 2007 Dec;29 :2536-46.
22. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freyhagen R. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013 Dec;154(12):2616-2625.
23. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med.* 2006 Feb;9(1):29-40.
24. Skljarevski V, Desaiah D, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Gross JL, Ziegler D. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Oct;25(7):623-31.
25. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, Desaiah D, Robinson MJ, Hall JA, Chappell AS. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care.* 2007 Mar;30(3):664-9.
26. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN, Iyengar S, Chappell AS. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2007 Sep;8(6):503-13.
27. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005 Sep-Oct;6(5):346-56.
28. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Iyengar S, Atkinson JH, Backonja M. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Jun 1;35(13):E578-85.
29. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tölle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. *Eur J Pain.* 2014 Jan;18(1):67-75.
30. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005 Jul;116(1-2):109-18.
31. Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, Wernicke JF, Robinson MJ, Hall JA, Edwards SE, Lipsius S, Meyers AL, McCarberg BH. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Curr Drug Saf.* 2009 Jan;4(1):22-9.
32. Schmitt H, Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Diabetologia* 2006;49(1):670-671.

## **SOBRE O ORGANIZADOR**

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** -Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

## **E**

- Entorse de tornozelo 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105  
Epidemiologia 31, 33, 118, 126, 135  
Espiritualidade 1, 2, 3, 5, 6, 7  
Exercício físico 1, 2, 3, 5, 8

## **F**

- Fatores de risco 19, 20, 24, 25, 27, 42, 52, 54, 56, 57, 58, 61, 73, 76, 77, 96, 108, 110, 131, 136  
Fisioterapia 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 30, 31, 97, 99, 100, 186

## **G**

- Grupo acadêmico 63, 64, 65, 71  
Grupo de pesquisa 63, 64, 65

## **H**

- Hérnia inguinal 155, 157, 158, 162, 163

## **I**

- Idoso 35, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62  
Incapacidades 97, 99, 100  
Infarto 72, 73, 74, 77, 181  
Infecção 30, 33, 34, 40, 41, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 87  
Inguinodinia 155, 157, 159, 162  
Inguinotomia 155, 160  
Iniquidade de gênero 166, 172  
Instabilidade 98, 103, 104, 105, 106, 134, 135, 136  
Internação 30, 33, 35, 55, 91, 108, 109, 110, 136, 149, 158, 173

## **L**

- Leucemia 119, 121, 123, 124, 125, 126  
Luxação 134, 135, 136, 137, 138, 142, 143, 144

## **M**

- Manifestações neurológicas 78, 80, 81, 84, 85  
Metástase 20, 127, 128, 129, 130, 132  
Metodologia de ensino 63, 64

Sepse 32, 33, 34, 35, 36, 37, 79, 82

Sinal de Soares 90, 91, 92

Solidão 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62

## T

Tabagismo 27, 42, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 158

Técnica de shouldice 155, 161, 162, 164

Tomada de decisão clínica 166

Transtorno bipolar 113, 114, 116

Tratamento 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 27, 30, 34, 36, 40, 41, 42, 43, 52, 67, 76, 77, 82, 83, 90, 93, 98, 99, 105, 106, 108, 110, 111, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138, 142, 143, 144, 149, 150, 158, 159, 162, 164, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 181, 182

Tumor cardíaco 128

## V

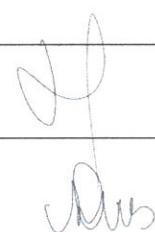
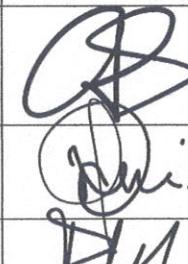
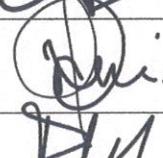
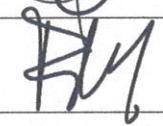
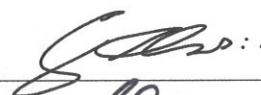
Videolaparoscopia 90, 91, 93, 94, 109, 110

## DECLARACAO DE ANUÊNCIA

Declaro, para os devidos fins, que autorizo a utilização do artigo intitulado “**USO DA DULOXETINA NO CONTROLE DA DOR DE PACIENTES COM POLINEUROPATHIA DIABÉTICA**” por Hugo Felipe França de Souza como Trabalho de Conclusão de Curso, a ser apresentado para a coordenação do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

VASSOURAS, 22/06/2023

### AUTORES

NOME	CPF	INSTITUIÇÃO	ASSINATURA
Hugo Felipe França de Souza	115.585.337 -70	Universidade de Vassouras	
Athaluama Pires da Silva Inocêncio	139.066.557 - 76	Universidade de Vassouras	
Paulo Roberto Hernandes Júnior	365.844.028 - 78	Universidade de Vassouras	
Cleyton Agra da Silva	704.637.894 - 07	Universidade Federal de Sergipe	
Ronald de Oliveira	046.289.037- 60	Universidade de Vassouras	
Rúbio Moreira Bastos Neto	151.540.117 - 08	Universidade de Nova Iguaçu	
Leonardo Barbosa Figueiredo Gomes	142.512.557- 39	Universidade Federal do Rio de Janeiro	
Camille Freitas de Araújo	178.750.557- 65	Universidade de Vassouras	
Hugo Alves de Castro	092.407.547- 33	Universidade de Vassouras	
Mariana Souza e Silva	105.597.457- 10	Universidade de Vassouras	
Rossy Moreira Bastos Junior	042.012.827-16	Universidade Federal do Rio de Janeiro	
Paula Pitta de Resende Côrtes	829.922.666 - 04	Universidade de Vassouras	