

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 16/2014**

**Eficácia, segurança e custo-efetividade de  
duloxetina e trazodona no tratamento da  
dor neuropática diabética**

**Efficacy, safety and cost-effectiveness of duloxetine and trazodone  
for the treatment of neuropathic diabetic pain**

**Eficacia, seguridad y coste-efectividad de la duloxetina y de la  
trazodona para el tratamiento del dolor neuropático diabético**

**Belo Horizonte  
Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Ma. Wania Cristina da Silva  
Programa de Pós Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica  
UFMG

Kennedy Crepalde Ribeiro  
Programa de Pós Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica  
UFMG

*Revisão Técnica:*

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida  
Faculdade de Ciências Médicas de Minas  
Gerais  
CCATES/UFMG

Ma. Livia Lovato Pires de Lemos  
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior  
Faculdade de Farmácia/UFMG  
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Duloxetina e trazodona

**Indicação:** Tratamento da dor neuropática diabética

**Caracterização da tecnologia:** Duloxetina é um medicamento antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). A trazodona é um antidepressivo de segunda geração cujo mecanismo da ação ainda não está completamente elucidado.

**Pergunta:** A duloxetina e a trazodona são seguras, eficazes e custo-efetivas no tratamento da dor neuropática diabética?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas com metanálise e por estudos econômicos nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). No caso da trazodona, devido à inexistência de revisões sistemáticas com metanálise, a busca foi refeita de modo a encontrar a melhor evidência disponível. Foram buscadas avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em *websites* de agências internacionais e da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Foram selecionados estudos publicados em espanhol, inglês e português.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídos sete estudos: quatro revisões sistemáticas e dois estudos econômicos relacionados à duloxetina e uma série de casos sobre a trazodona. Consideraram-se os desfechos nas revisões sistemáticas que abordaram eficácia e segurança da duloxetina: a redução na intensidade da dor, a taxa de resposta ao tratamento ( $\geq 50\%$  na redução da dor), a impressão do paciente em relação à melhora e a ocorrência de eventos adversos. Essas revisões apresentaram resultados a favor da duloxetina, porém, na maioria dos estudos incluídos, o medicamento foi comparado ao placebo. Os comparativos diretos com outros medicamentos não foram conclusivos. Em todos os estudos que avaliaram a segurança foram observadas maiores taxas de eventos adversos para o grupo que utilizou duloxetina (60 ou 120 mg) quando comparada a placebo, havendo relatos de tontura, sonolência, dor de cabeça e prisão de ventre. A publicação que avaliou a eficácia e a segurança do medicamento trazodona mostrou resultados a favor dessa tecnologia, entretanto, nesse estudo, o medicamento não foi comparado a nenhuma outra intervenção, nem mesmo ao placebo. Além do mais, é uma série de casos, que não apresenta um nível de evidência tão alto quanto às revisões sistemáticas com metanálises. Nos estudos de custo-utilidade para a duloxetina, a medida de eficácia foi o número de pacientes que reportaram boa resolução da dor por meio de um relato subjetivo ou pela escala de Impressão Global do Paciente em Relação à Mudança/Melhora da dor e a medida de utilidade foi o QALY (Anos de Vida Ajustados por Qualidade). Um dos estudos favoreceu o uso da desipramina, um antidepressivo tricíclico (ATC), enquanto que o outro favoreceu a gabapentina, um anticonvulsivante. Pela busca por publicações nas agências internacionais e na REBRATS foi encontrado um estudo de custo-utilidade que indicou superioridade dos ATC (amitriptilina,

clomipramina, nortriptilina, imipramina e maprotilina) em relação aos anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina) e IRSN (duloxetina e venlafaxina). Em outra publicação é recomendado o uso de amitriptilina, duloxetina, gabapentina e pregabalina para o tratamento da dor neuropática, exceto nos casos de neuralgia trigeminal.

**Recomendações:** Recomenda-se fracamente o uso de duloxetina somente nos casos de falha terapêutica no uso de medicamentos disponíveis no SUS como os antidepressivos tricíclicos e a gabapentina. Ressalta-se que são poucas as comparações com outros medicamentos e nenhum estudo avaliou a duloxetina por um longo período de tempo, o que seria relevante devido à cronicidade da doença.

Quanto à trazodona, recomenda-se fortemente contra o seu uso, uma vez que não existem evidências robustas de eficácia e segurança no tratamento da dor neuropática diabética. O único estudo incluído apresenta baixo nível de evidência.

## ABSTRACT

**Technology:** Duloxetine and trazodone

**Indication:** Treatment of neuropathic diabetic pain

**Technology characterization:** Duloxetine is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant (SNRI). Trazodone is a second generation antidepressant whose mechanism of action is not fully elucidated.

**Question:** Are duloxetine and trazodone safe, effective and cost – effective options in the treatment of neuropathic diabetic pain?

**Search and analysis of scientific evidence:** We conducted a search for systematic reviews and economic studies in the databases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Manual search was also conducted on the internet and in the references of the studies found. Health Technology Assessments (HTA) were searched in international agencies: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Agencies y units of Evaluación Tecnologías Sanitarias (AUnETS), National Institute for Health Research (NIHR), National Health Service (NHS) and the Brazilian Network for Health Technology Assessment (REBRATS). Studies published in English, Spanish and Portuguese could be selected.

**Summary of results of the selected studies:** Seven studies were included, four systematic reviews and two economic studies related to duloxetine and a series of cases on trazodone. The outcomes in the systematic reviews were: reduction in pain intensity, the rate of treatment response ( $\geq 50\%$  reduction in pain), the impression of the patient regarding the improvement and adverse events. These reviews showed results in favor of duloxetine, however, in most of the included studies the drug was compared with placebo. Direct comparisons with other medicines were not conclusive. In all studies that evaluated safety higher adverse event rates for the group receiving duloxetine (60 or 120 mg) compared to placebo were observed, there were reports of dizziness, drowsiness, headache and constipation. The publication that evaluated the efficacy and safety of trazodone showed results in favor of this technology, however, in this study, the drug was not compared to any other intervention, not even with placebo. Furthermore, it is a series of cases, which does not present a level of evidence as high as systematic reviews with meta-analyze. In cost-utility studies for duloxetine, the efficacy measure was the number of patients who reported good resolution of pain using a subjective report or the Global Impression Scale Patient in Relation to Change / Improving pain and the utility measure was QALY (Quality Adjusted Life Years). One study favored the use of desipramine, a tricyclic antidepressant (TCA), while the other favored gabapentin, an anticonvulsant. After the search for publications in international HTA agencies and REBRATS we included a cost-utility study that indicated superiority of ATC (amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, imipramine and maprotiline) compared to anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) and SNRI (duloxetine and venlafaxine). Another study recommended the use of amitriptyline, duloxetine, pregabalin and gabapentin for the treatment of neuropathic pain, except in cases of neuralgia trigeminal

**Recommendations:** We weakly recommend the use of duloxetine in patients with treatment failure with tricyclic antidepressants or gabapentin, the two alternatives available through SUS. We emphasize that there are few fluoxetine comparisons with other medicines and no study evaluated duloxetine for a long period of time, which would be relevant due to chronicity of the disease.

As for trazodone, we strongly recommend against its use since we did not find robust evidence on the efficacy and safety of this intervention in the treatment of neuropathic diabetic pain. The only included study represents a low level of evidence.

## RESUMEN

**Tecnología:** Duloxetina y trazodona

**Indicación:** Tratamiento del dolor neuropático diabético

**Caracterización de la tecnología:** La duloxetina es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación serotoninéica y norepinefrina (IRS). La trazodona es un antidepresivo de segunda generación cuyo mecanismo de acción no está completamente dilucidado.

**Pregunta:** ¿La duloxetina y trazodona son seguros, eficaces y costo-efectivos en el tratamiento del dolor neuropático diabético?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Una búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios económicos se realizó en las bases de datos de la Cochrane Library (vía Bireme), MEDLINE (vía PubMed), LILACS y Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Una búsqueda por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias se realizó en los sitios electrónicos de: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Agencias y Unidades de Tecnologías Sanitarias Evaluation (AUnETS), National Institute for Health Research (NIHR), National Health Service (NHS) y de la Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia e Saúde (REBRATS). Los estudios publicados en Inglés, Español y Portugués se podrían seleccionar.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Siete estudios fueron incluidos, entre ellos, cuatro revisiones sistemáticas, un ensayo clínico y dos estudios económicos. Se consideró en las revisiones sistemáticas la

ocurrencia de eventos adversos y las medidas de eficacia: reducción en la intensidad del dolor, la tasa de respuesta al tratamiento ( $\geq 50\%$  de reducción en el dolor), la impresión del paciente con respecto a la mejora. Estos estudios mostraron resultados a favor de la duloxetina, pero solo en relación con el placebo. La comparación directa con otros medicamentos no han sido concluyentes. En todos los estudios que evaluaron la seguridad se observaron mayores tasas de eventos adversos para el grupo que recibió la duloxetina (60 o 120 mg) en comparación con el placebo, hubo relato de mareo, somnolencia, dolor de cabeza y estreñimiento. La publicación que evaluó la eficacia y seguridad de trazodona mostró resultados en favor de esta tecnología. Sin embargo, no se comparó con cualquier otra intervención, incluso tampoco con el placebo. Además, se trata de una serie de casos, que no presenta un nivel de evidencia tan alto como las revisiones sistemáticas con meta análisis. En los estudios de coste-utilidad de la duloxetina, se incluyeron como medidas de eficacia el número de pacientes que informaron de la buena resolución del dolor utilizando un informe subjetivo o el paciente Escala Global Impresión en relación al cambio / Mejorando el dolor y como medida de utilidad los AVAC (años de vida ajustados por calidad). Un estudio favoreció el uso de desipramina, un antidepresivo tricíclico (ATC), mientras que el otro favorecida gabapentina, un anticonvulsivo. La búsqueda por ETS encontró un estudio de coste-utilidad que indicó superioridad de ATC (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, imipramina y maprotilina) en comparación con los anticonvulsivantes (gabapentina y pregabalina) y IRSN (duloxetina y venlafaxina). Y otro estudio que recomendó el uso de la amitriptilina, duloxetina, pregabalina y la gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático, excepto en casos de trigemial neuralgia.

**Recomendaciones:** Se recomienda débilmente el uso de duloxetina en lugar de los antidepresivos tricíclicos (ATC) en los casos en que existe el fracaso del tratamiento en el uso de antidepresivo tricíclico y la gabapentina, las dos alternativas disponibles en el SUS. Se enfatiza que hay pocas comparaciones de duloxetina con otros medicamentos y ningún estudio ha evaluado la duloxetina por un largo período de tiempo, lo que sería relevante debido a la conicidad de la enfermedad.

En cuanto a la trazodona, se recomienda fuertemente contra su uso, ya que no hay evidencia robusta de la eficacia y seguridad de esta intervención para el tratamiento del dolor neuropático diabético. Lo único estudio incluido representa un bajo nivel de evidencia.

## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	8
2.	PERGUNTA .....	9
3.	INTRODUÇÃO.....	10
3.1.	Descrição da condição clínica.....	10
3.2.	Descrição das alternativas terapêuticas e das tecnologias avaliadas.....	12
3.2.1.	Antidepressivos tricíclicos .....	13
3.2.2.	Gabapentina .....	14
3.2.3.	Tecnologias avaliadas .....	15
3.2.3.1.	Duloxetina .....	15
3.2.3.2.	Trazodona .....	16
3.3.	Estimativa de custo das alternativas terapêuticas .....	17
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	18
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS .....	20
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	22
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	24
7.1.	Estudos de eficácia e segurança .....	24
7.1.1.	Duloxetina .....	24
7.1.1.1.	Descrição dos estudos .....	24
7.1.1.2.	Principais desfechos .....	26
7.1.2.	Trazodona .....	38
7.1.2.1.	Principais desfechos .....	38
7.2.	Análises econômicas .....	40
7.3.	Recomendações de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde .....	44
8.	RECOMENDAÇÕES.....	47
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51
	ANEXO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	56

## 1. CONTEXTO

Em 2014 a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) solicitou ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFGM) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia, segurança e custo-utilidade dos medicamentos duloxetine e trazodona para tratamento da dor neuropática decorrente de *diabetes mellitus* em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso da duloxetina e trazodona no tratamento de pacientes com dor neuropática diabética.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

<b>População</b>	Pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e tipo 2
<b>Intervenção</b>	Duloxetina ou trazodona
<b>Comparação</b>	Placebo Antidepressivos tricíclicos Inibidores seletivos da receptação de serotonina Anticonvulsivantes
<b>Parâmetros</b>	Eficácia, segurança e custo-efetividade
<b>Desfecho (Outcomes)</b>	Redução de 50% ou mais na intensidade da dor Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança da dor Eventos adversos QALY (Anos de Vida Ajustados por Qualidade) Número de pacientes que reportaram boa resolução da dor por meio de um relato subjetivo ou pela escala de Impressão Global do Paciente em Relação à Mudança/Melhora da dor

**Pergunta:** A duloxetina e a trazodona são seguras, eficazes e possuem custo-utilidade no tratamento da dor neuropática diabética?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Descrição da condição clínica

A dor é uma experiência emocional desagradável, que pode ser classificada em nociceptiva ou neuropática, havendo a possibilidade da coexistência dos dois tipos. A dor nociceptiva está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares, enquanto a neuropática inicia-se com uma lesão ou disfunção do sistema nervoso, resultando na ativação anormal da via nociceptiva (SCHESTATSKY; NASCIMENTO, 2009).

A neuropatia diabética (ND) é caracterizada por lesão de fibras nervosas ou de células neurais inteiras, causada pela *diabetes mellitus*, podendo ocasionar dor (WOOLF, 2004). A dor neuropática diabética é um tipo comum de complicação do *diabetes mellitus* (DM) tipo 1 e 2, sendo a forma mais comum denominada dor neuropática periférica diabética (DNPD). A dor pode persistir por muitos anos, e os pacientes acabam descrevendo-a de diversas formas, como formigamento, dormência, ou mesmo uma sensação estranha nos pés ao caminhar. Também é comum haver hipersensibilidade (sensação dolorosa de intensidade anormal após um estímulo nocivo, como o térmico) e alodinia (sentimento de dor com estímulos não dolorosos, como o contato de roupas) (MÁRQUEZ, 2006; ZIEGLER, 2009; ASLAM; SINGH; RAJBHANDARI, 2014).

A sensação dolorosa agrava-se à noite, ocasionando perturbações do sono, contudo, pode ocorrer também cansaço durante o dia. As dores recorrentes são capazes de causar redução na qualidade de vida, inclusive depressão, impedindo os indivíduos de realizar suas atividades diárias, e ocasionando baixo desempenho no trabalho além de comprometimento da vida social (ZIEGLER, 2009; ASLAM; SINGH; RAJBHANDARI, 2014). O aumento das taxas de açúcar no sangue devido ao controle ineficaz do organismo, que ocorre na *diabetes mellitus*, pode provocar modificações e até obstrução nos vasos que alimentam os nervos. Por isso, é de grande importância que o tratamento envolva o controle metabólico como fator preventivo da neuropatia, de

modo a evitar a progressão da lesão e também sua intensidade e extensão (ALMEIDA E CRUZ, 2007).

A ND acomete mais de 50% dos indivíduos com *diabetes mellitus* (SCHMID, 2007), e alguns estudos avaliaram a prevalência de DNDP. Um estudo brasileiro com 698 pacientes com DM tipo 2 atendidos em três centros médicos do Rio Grande do Sul demonstrou uma prevalência de 36% (SCHEFFEL et al. 2004). No Reino Unido, também para pacientes com DM tipo 2, a prevalência foi de 26,4% (DAVIES et al., 2006). Na França a prevalência foi de 21,5% em pacientes com DM tipo 1 e 40,0% em pacientes com DM tipo 2 (BOUHASSIRA; LETANOUX; HARTEMANN, 2013). E um estudo realizado na África do Sul, observou prevalência de 30,3% em pacientes com DM tipo 1 ou 2 (JACOVIDES et al., 2014).

São considerados fatores de risco para a DNDP, o tabagismo, alcoolismo e hipertensão arterial (GAGLIARDI, 2003). Fatores como idade avançada, maior tempo de diagnóstico de DM e presença de outras complicações, como a nefropatia diabética, foram mais relacionados ao desenvolvimento de DNDP (SOUZA et al., 2010; BOUHASSIRA; LETANOUX; HARTEMANN, 2013; JACOVIDES et al., 2014).

No Brasil, o tratamento medicamentoso disponível para a ND é destinado ao controle da glicemia de modo a evitar a progressão e o alívio de sintomas. Para aliviar as sensações dolorosas, são utilizados antidepressivos tricíclicos (ATC) associados ou não com flufenazina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e norepinefrina, anticonvulsivantes ou capsaicina. A pregabalina, venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, gabapentina ou valproato são fármacos comumente relatados pela literatura para alívio da dor neuropática, como a diabética. De forma alternativa, são empregados também anestésicos locais, opióides (morfina, tramadol e oxicodona de liberação controlada) e acupuntura. Estão também disponíveis a lacosamida, clonidina, topiramato ou agentes antioxidantes como o ácido lipóico. Contudo, ainda há pouca evidência disponível relacionada à eficácia e segurança para o tratamento da dor neuropática diabética (ZIEGLER, 2009; ATTAL et al., 2010; BRIL et al., 2011; SBD, 2014).

A partir de uma busca virtual, em órgãos regulatórios de outros locais do mundo, sobre a indicação de dor neuropática diabética nas bulas de medicamentos, observou-se que: i. na Europa, estava autorizada a comercialização de duloxetina e pregabalina para o tratamento da dor neuropática (EMA, 2014). Na Austrália, eram autorizados os medicamentos duloxetina, pregabalina, gabapentina e capsaicina tópica. Dentre os opióides, o tramadol é utilizado para dores moderadas ou severas, refratárias a outras classes de medicamento. Não havia indicação para DND em bulas para os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina) e trazodona (TGA, 2014). Nos Estados Unidos, havia a indicação de tratamento de DN nas bulas de capsaicina tópica e duloxetina. Para antidepressivos tricíclicos não foram encontradas essas informações, enquanto que, para os opióides, foi visualizada uma indicação do uso para dores moderadas ou severas, sem especificação do tipo. Não foi encontrada indicação de gabapentina para DN nas bulas fornecidas pela agência de regulação (FDA, 2014).

### **3.2. Descrição das alternativas terapêuticas e das tecnologias avaliadas**

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovado pela Portaria do Ministério da Saúde nº 1.083 de 02 de Outubro de 2012 para dor crônica, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos na maioria dos casos. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepiléticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência:

1. Antidepressivos tricíclicos;
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepiléticos tradicionais;
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina;
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina;

O Protocolo ressalta a existência de opções não medicamentosas que podem auxiliar no tratamento da dor crônica, como atividade física regular, terapia cognitiva comportamental, terapia com calor local ou fisioterapia, as quais podem ser utilizadas

em pacientes com todos os tipos de dor (nociceptiva, neuropática ou mista) conforme sua capacidade física e sob supervisão de profissional habilitado.

Há indicação do tratamento para os casos com intensidade de dor superior a quatro na escala visual analógica (EVA, do inglês, *Visual Analog Scale*, VAS)<sup>1</sup> e com duração superior a 30 dias. A escala está graduada entre 0 (sem dor) a 10 (pior dor). Para definição do tipo de dor (neuropática ou nociceptiva), recomenda-se a utilização da escala de dor LANSS<sup>2</sup> (BRASIL, 2012). Se o escore obtido a partir desta escala for igual ou superior a 12, provavelmente mecanismos neuropáticos estejam contribuindo para a dor do paciente.

### 3.2.1. Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos são muito utilizados para o tratamento da dor neuropática diabética e consta na Relação Nacional de Medicamentos - RENAME para distribuição pelo SUS, através do componente básico da Assistência Farmacêutica (**Quadro 2**). Os antidepressivos tricíclicos possuem outros mecanismos de ação além da inibição da recaptação de serotonina e norepinefina. Embora os efeitos analgésicos destes medicamentos serem independentes dos antidepressivos, o alívio da depressão pode ser benéfico devido a ocorrência concomitante de depressão e dor neuropática em muitos casos (BRASIL, 2014a; ATTAL et al., 2010; BARON; BINDER; WASNER, 2010).

---

<sup>1</sup> Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável (dor relevante) (BRASIL, 2012).

<sup>2</sup> Usada para distinguir uma dor de predomínio nociceptivo, neuropático ou misto. A escala vai de 0 a 24 pontos e consta de duas seções: uma que explora os aspectos qualitativos e outra os aspectos sensitivos da dor (BRASIL, 2012).

**Quadro 2.** Concentração/composição e forma farmacêutica dos antidepressivos tricíclicos presentes na RENAME 2014 e disponíveis no SUS por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica

Denominação genérica	Concentração / Composição	Forma farmacêutica / Descrição
Cloridrato de clomipramina	10 mg	Comprimido
Cloridrato de clomipramina	25 mg	Comprimido
Cloridrato de amitriptilina	25 mg	Comprimido
Cloridrato de amitriptilina	75 mg	Comprimido
Cloridrato de nortriptilina	10 mg	Cápsula
Cloridrato de nortriptilina	25 mg	Cápsula
Cloridrato de nortriptilina	50 mg	Cápsula
Cloridrato de nortriptilina	75 mg	Cápsula

### 3.2.2. Gabapentina

Gabapentina, classificado como anticonvulsivante, foi desenvolvido para ter ação semelhante ao GABA (neurotransmissor) no cérebro. Além de ser indicado para convulsão, apresenta efeito analgésico, porém sem mecanismo de ação elucidado, provavelmente envolvendo correntes de cálcio. O medicamento é indicado para o tratamento de dor neuropática, inclusive a diabética (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; BRASIL, 2014a; ATTAL et al., 2010; BARON; BINDER; WASNER, 2010).

A Gabapentina, consta na Relação Nacional de Medicamentos – RENAME e é distribuído pelo componente especializado do SUS (**Quadro 3**).

**Quadro 3.** Concentração/composição e forma farmacêutica de gabapentina presente na RENAME 2014 e disponível no SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Denominação genérica	Concentração / Composição	Forma farmacêutica / Descrição
Gabapentina	300 mg	Cápsula
Gabapentina	400 mg	Cápsula

### 3.2.3. Tecnologias avaliadas

#### 3.2.3.1. Duloxetina

A duloxetina (medicamento referência<sup>3</sup>: Cymbalta®) pertence à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, com ação antidepressiva que age no sistema nervoso central (SNC), sendo indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos (SCHUESSLER, 2006). Trata-se de um medicamento que age diretamente sobre dois neurotransmissores, a serotonina e a noradrenalina. Os mecanismos envolvidos na modulação da dor não são completamente esclarecidos, porém, acredita-se que, devido ao aumento dos níveis destes neurotransmissores em determinadas regiões do sistema nervoso central, existe um maior equilíbrio emocional e mudanças na percepção e sensibilidade dos pacientes à dor, permitindo maior tolerância aos estímulos dolorosos e alívio dos sintomas. Com isso, a ação farmacológica do medicamento na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina o tornam um bom agente de modulação da dor (BYMASTER, 2001; BYMASTER, 2005). A ação da duloxetina é independente dos seus efeitos sobre a depressão (PERAHIA et al., 2006).

As reações adversas mais associadas ao uso de duloxetina incluem náusea, dor de cabeça, boca seca, insônia, prisão de ventre, tonturas, fadiga, sonolência, hiperidrose e diarreia (GAHIMER, 2007). Não há evidência disponível para o uso na gravidez ou amamentação, devendo ser empregada com cautela, e somente se os benefícios forem maiores que risco para o feto (MICROMEDEX, 2014).

A duloxetina possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na forma de cápsulas de 30 mg e 60 mg. É licenciado nos Estados Unidos, União Européia e Reino Unido para o tratamento do transtorno depressivo maior, incontinência urinária de esforço, e para o tratamento da dor neuropática associada à neuropatia diabética periférica (NOSE et al., 2007; MARIAPPAN et al., 2009).

---

<sup>3</sup> O Medicamento de Referência é produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, conforme a definição do inciso XXII, artigo 3º, da Lei n. 6.360, de 1976 (com redação dada pela Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999) (BRASIL, 2014c).

### 3.2.3.2. Trazodona

A trazodona é um fármaco comercializado nacionalmente pela indústria Apsen como Donaren® (50 mg e 100 mg) e Donaren® Retard (150 mg), esse último de liberação prolongada. Na bula do medicamento, a trazodona é indicada no tratamento da depressão mental, com ou sem episódios de ansiedade, na dor neurogênica (neuropatia diabética) e outros tipos de dores crônicas (ANVISA, 2014a; ANVISA, 2014b).

Considerado um dos primeiros antidepressivos de segunda geração, algumas vezes também chamada de atípico, o medicamento possui propriedades farmacológicas e bioquímicas muito específicas, com o mecanismo de ação do fármaco ainda desconhecido em humanos, sendo que os estudos foram realizados apenas em animais. Sua ação no cérebro provoca aumento de serotonina extracelular. (CANTARELLI; MARCOLIN, 2006; ANVISA, 2014a).

O medicamento é contraindicado para gestantes ou para mulheres que possam ficar grávidas durante o tratamento, como também em lactantes amamentando. Em crianças, a eficácia e segurança são desconhecidas. Para os idosos deve-se considerar uma dose menor, devido à sedação e o risco de queda (ANVISA, 2014a; MICROMEDEX, 2014).

Dentre os efeitos adversos, podem ser citados priapismo (ereção peniana prolongada e dolorosa), hipotensão ortostática (redução excessiva da pressão arterial em posição ereta), síncope (perda súbita e transitória da consciência) e bradicardia (diminuição da frequência de batimentos cardíacos). Em pacientes com problemas cardíacos, há risco de arritmias (perturbações na frequência ou no ritmo dos batimentos cardíacos) (CANTARELLI; MARCOLIN, 2006; ANVISA, 2014a; MICROMEDEX, 2014).

Por fim, há a possibilidade de interação medicamentosa com heparina, varfarina, clonidina, digoxina, fenitoína, ritonavir, saquinavir e barbitúricos, dentre outros. Além disso, pacientes em tratamento com trazodona devem evitar ingerir bebidas alcoólicas, pois o medicamento intensifica o efeito do álcool (CANTARELLI; MARCOLIN, 2006; TELES; FUKUDA e FEDER, 2012; ANVISA, 2014a; MICROMEDEX, 2014).

### 3.3. Estimativa de custo das alternativas terapêuticas

Foi estimado o custo do tratamento de 30 dias com duloxetina e trazodona e demais opções terapêuticas incluídas no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da neuropatia diabética. Para os antidepressivos tricíclicos foi considerada apenas uma das opções, a amitriptilina (**Tabela 1**), por se tratar da opção de melhor custo dentre os equivalentes disponíveis.

Foi considerado o esquema terapêutico apresentado nas bulas dos medicamentos para o tratamento de dor neuropática diabética periférica. Nos casos em que a dose empregada varia conforme o indivíduo foi utilizada a dose diária definida pelo *Anatomical Therapeutic Chemical – ATC/DDD* (OMS,2015). A consulta de preços foi realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), utilizando a apresentação farmacêutica e as denominações genéricas e de referência. Foi utilizado o preço de fábrica com ICMS de 0%.

**Tabela 1.** Comparação entre o custo das alternativas terapêuticas

Fármaco	Apresentação	Nome Comercial*	Laboratório Fabricante	Dose diária (bula)	Preço unitário (R\$)	Custo Dose Diária** (R\$)	Custo Mensal*** (R\$)
<b>Antidepressivos</b>							
Duloxetina (Alternativa terapêutica)	Comp. 60 mg	CYMBALTA®	ELI LILLY	60	7,14	7,14	214,20
	Comp. 60 mg	CLORIDRATO DE DULOXETINA	LIBBS	60	4,64	4,64	139,20
Trazodona (Alternativa terapêutica)	Comp. 100 mg	DONAREN® <sup>1</sup>	APSEN	300	1,31	1,31	393,00
	Comp. 50mg	DONAREN® <sup>1</sup>	APSEN	300	0,66	1,32	396,00
Amitriptilina (Alternativa do SUS)	Comp. 25 mg	TRYPTANOL®	MERCK SHARP & DOHME	75	0,59	1,77	53,10
	Comp. 25 mg	AMITRIPTILINA	TEUTO	75	0,23	0,69	20,70
<b>Antiepiléptico</b>							
Gabapentina (Alternativa do SUS)	Comp. 300mg	NEURONTIN®	PFIZER	1800	2,44	14,64	439,20
	Comp. 300mg	GABAPENTINA	RANBAXY	1800	1,18	7,08	212,40

CMED: Câmara de Regulação de Medicamentos; PF: Preço Fábrica; ICMS: Imposto sobre circulação de mercadoria e prestação de serviços; R\$: reais; Comp.: comprimido. \* Foi citado o medicamento de referência; \*\* Custo diário do tratamento indicado em bula e também baseado na DDD/ATC; \*\*\* Custo estimado para 30 dias de tratamento; <sup>1</sup> Fármaco sem apresentação genérica. Fonte: BRASIL, 2014d

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca por revisões sistemáticas e estudos econômicos em 15/06/2014 nas bases de dados *The Cochrane Library* (via Bireme), *Medline* (via Pubmed), LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (**Quadro 4**). Foi realizada também busca manual na internet, nas referências dos estudos encontrados e contatou-se a indústria farmacêutica produtora da trazodona no Brasil.

**Quadro 4.** Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 15/06/2014.

Bases de dados eletrônica	Estratégia de Busca
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme)	(MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees) OR (Diabetic neuropathies or diabetic neuralgia or Diabetic Autonomic Neuropathies or DIABETIC NEUROPATHY) AND ((MeSH descriptor: [Trazodone] explode all trees) OR (trazodone or Deprax or Desyrel or Trazodone Hydrochloride or Molipaxin or Mesyrel or Trazon or Donaren)) OR (duloxetine or Cymbalta or duloxetine hydrochloride)  Filtros: <i>Cochrane SR, other SR, Economic</i>
<i>Medline</i> (via Pubmed)	((((((((duloxetine[Text Word]) OR Cymbalta[Text Word]) OR duloxetine hydrochloride[Text Word]) OR ariclam[Text Word])) OR "duloxetine"[Supplementary Concept])) OR (((((((trazodone[Text Word]) OR Deprax[Text Word]) OR Desyrel[Text Word]) OR Trazodone Hydrochloride[Text Word]) OR Molipaxin[Text Word]) OR Mesyrel[Text Word]) OR Trazon[Text Word]) OR Donaren[Text Word]) OR "Trazodone"[Mesh])) AND (("Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((Diabetic Neuropathy[Text Word]) OR Diabetic Neuralgia[Text Word]) OR Diabetic Autonomic Neuropathy[Text Word]))  Filtros: <i>Meta-Analysis, Systematic Reviews</i>  ((((((((trazodone[Text Word]) OR Deprax[Text Word]) OR Desyrel[Text Word]) OR Trazodone Hydrochloride[Text Word]) OR Molipaxin[Text Word]) OR Mesyrel[Text Word]) OR Trazon[Text Word]) OR Donaren[Text Word]) OR "Trazodone"[Mesh]) AND (("Diabetic Neuropathies"[Mesh]) OR ((Diabetic Neuropathy[Text Word]) OR Diabetic Neuralgia[Text Word]) OR Diabetic Autonomic Neuropathy[Text Word]))  <i>Sem Filtro</i>
Lilacs	(tw:(DULOXETINE OR CYMBALTA OR DULOXETINE HYDROCHLORIDE OR TRAZODONE HYDROCHLORIDE OR TRAZODONE OR DESYREL OR MESYREL OR DONAREN)) AND (mh:(C10.668.829.300 OR C19.246.099.937))  <i>Sem Filtro</i>
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD)	(MeSH DESCRIPTOR Diabetic Neuropathies EXPLODE ALL TREES) OR (Diabetic neuropathies or diabetic neuropathy or diabetic neuralgia) AND ((MeSH DESCRIPTOR: [Trazodone] EXPLODE 2 1) OR ((trazodone) or (Desyrel) or (Mesyrel)) OR ((duloxetine) or (Cymbalta) or (duloxetine hydrochloride))  <i>Sem Filtro</i>

No caso da trazodona, não foi encontrada nenhuma revisão sistemática avaliando a eficácia ou a segurança do fármaco para o tratamento de dor neuropática diabética. A busca foi então realizada na *Pubmed* sem a aplicação de nenhum filtro, como tipo de estudo ou ano de publicação. Foram capturados quatro estudos, que, após leitura dos resumos, dois foram excluídos, resultando em dois artigos elegíveis para a leitura completa.

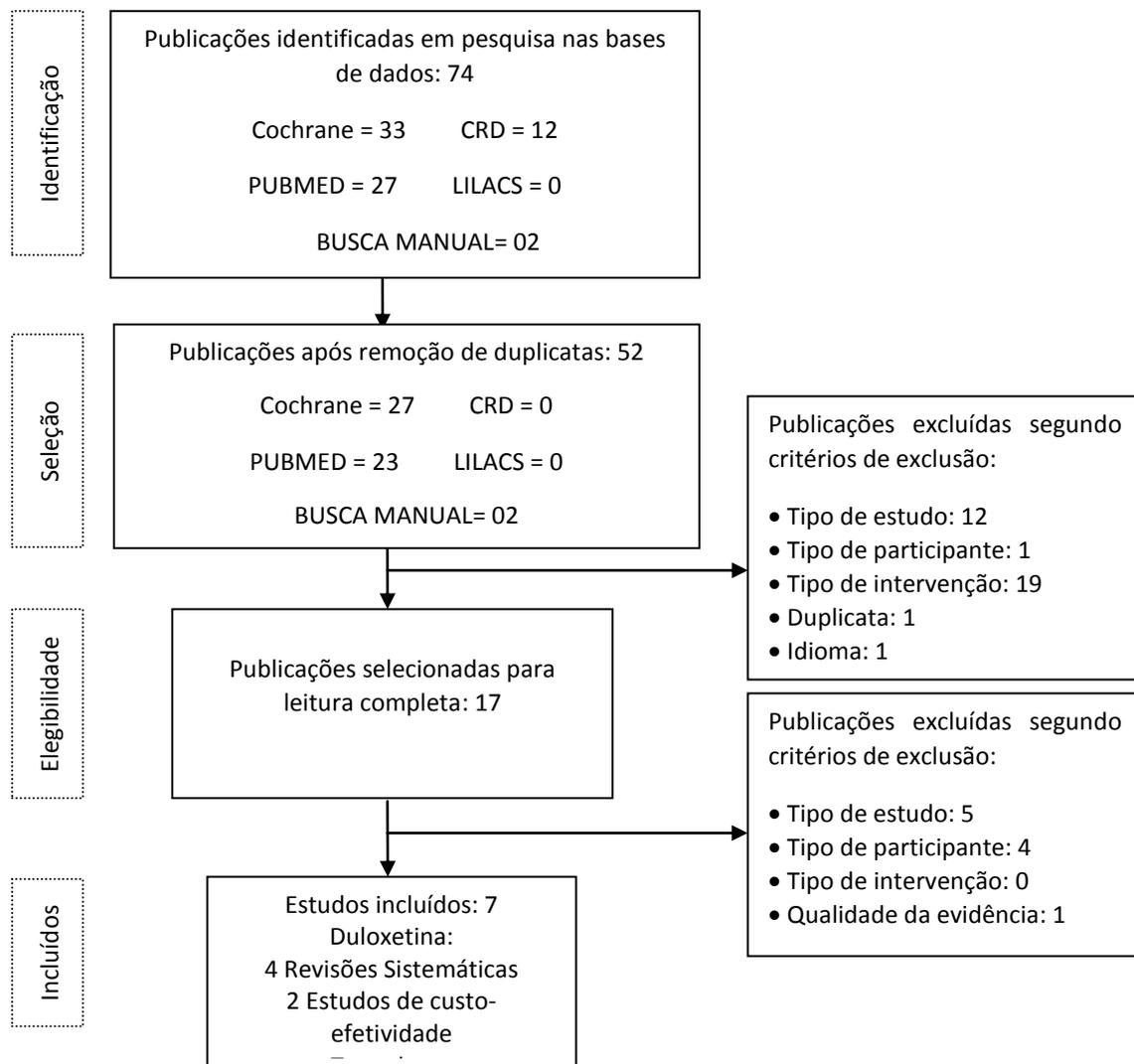
Foi também realizada uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) no *site* da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e nos *websites* de agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido) e *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido).

## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Para duloxetine foram selecionadas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) com metanálise que avaliassem o uso do medicamento comparado a placebo ou terapias alternativas (outros antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos ou anestésicos) no tratamento de indivíduos com neuropatia diabética. Na ausência de revisões sistemáticas disponíveis foram selecionados estudos considerando o maior nível de evidência científica (**Figura 1**).

Os critérios de exclusão foram: tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; relato de caso; estudos piloto; ensaios clínicos; estudos observacionais; avaliações exclusivamente econômicas; revisões sistemáticas sem metanálises), tipo de intervenção (avaliação de outros fármacos e esquemas terapêuticos), tipo de pacientes (pacientes com outras condições de saúde que não neuropatia associada ao diabetes melito), estudos com resultados de busca duplicados, texto na íntegra indisponível e idioma de publicação diferente do espanhol, inglês e português (**Figura 1**).

Especificamente na busca da trazodona, devido ao fato de que não foram encontrados estudos de alto nível de evidência, como revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso do medicamento para dor neuropática diabética, optou-se por selecionar os estudos que apresentaram maior nível da evidência. Por isso, dos dois estudos encontrados, optou-se por excluir um que apresentou uma amostra pequena e pouco detalhe sobre a intervenção e medidas de resultados.



**Figura 1.** Diagrama com o fluxo de busca e seleção de trabalhos para esse PTC

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência utilizou-se o sistema *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (GUYATT et al., 2008), conforme critérios para avaliação da qualidade (ANEXO 1). Uma síntese da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança está descrita no **Quadro 5**.

Nem todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e análise de evidência direta. Uma revisão apresentou análise de qualidade dos estudos incluídos (escala de Jadad<sup>4</sup>) e foram incluídos artigos considerados de boa qualidade (Jadad  $\geq 3$ ) (WONG; CHUNG; WONG, 2007). Lunn (2014) avaliou a qualidade dos estudos pelo risco de viés da Cochrane. Todos descreveram as bases de dados buscadas e o número de estudos encontrados e selecionados, mas apenas Wong, Chung e Wong (2007) e Carlos et al. (2012) apresentaram o gráfico de funil para análise de viés de publicação.

Em relação à série de casos sobre a trazodona, o número de pacientes foi pequeno (n=31), não foi realizada descrição das características clínicas dos pacientes que aumentaram a dose do medicamento ou que apresentaram reações adversas. Os autores consideraram o autorrelato de resolução da dor (utilizando escala: “nenhuma”, “alguma”, “considerável” ou “completa”) a fim de avaliara intensidade da eficácia. Os resultados foram apresentados por tabelas de contingência apresentando a proporção de pacientes que alcançaram ou não o desfecho desejado e que tiveram reações adversas ou não.

---

<sup>4</sup> Escala utilizada para avaliação da qualidade da metodologia utilizada nos estudos primários. Tal escala avalia três itens: nível de cegamento, ocultamento de alocação e descrição de perdas. Sua pontuação varia de zero (pior qualidade) a 5 (melhor qualidade) (MAGALHÃES et. al., 2009).

**Quadro 5.** Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas

ITENS*/ Estudo	Lunn et al., 2014	Rudroju et al., 2013	Quilici et al., 2009	Wong, Chung e Wong, 2007
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Não	Sim	Não
Precisão dos resultados adequada?	Não	?	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade da evidência	C	D	C	D
Nível de recomendação	↑?	↑?	↑?	↑?

\*Itens considerados para a avaliação GRADE; NR: Não relata; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa. ↑?: Recomendação fraca a favor da tecnologia

Nos estudos de custo-utilidade foram observadas algumas limitações. A análise farmacoeconômica de Carlos et al. (2012) não incluiu nenhum dos antidepressivos tricíclicos, comumente empregados na dor neuropática; os estudos dos quais se retiraram os resultados de eficácia apresentavam diversas doses nos tratamentos e, na gabapentina, nenhuma dose dos ECR era semelhante ao estabelecido pelos autores na análise (1.800 mg/dia); mesmo utilizando a mesma dose diária (300 mg), a frequência de ingestão de pregabalina variou entre duas ou três doses diárias; e não foi realizada uma análise da qualidade dos estudos incluídos. Além disso, alguns dos autores do estudo receberam financiamento do laboratório farmacêutico *Eli Lilly y Compañía de México* e *Pfizer*.

No estudo de O'Connor, Noyes e Holloway (2008) foi possível notar que: não foram incluídos custos indiretos na análise; o horizonte temporal é curto, considerando a cronicidade da doença; os estudos considerados para os resultados de eficácia apresentavam doses diferentes entre si; foi observado que a dose de gabapentina considerada na análise estava acima da dosagem comumente empregada, sendo a única que estava acima da dose recomendada pela OMS (OMS, 2015). Por fim, alguns dos autores do estudo receberam financiamento das instituições *Pfizer*, *Endo Pharmaceuticals*, *National Institute of Aging*, *National Institute of Disorders and Stroke*, *National Institute of Health*, *Mayday Fund* e *CPI/Guidant Corporation*.

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

### 7.1. Estudos de eficácia e segurança

Para a avaliação da duloxetina foram incluídas quatro revisões sistemáticas (LUNN et al., 2014; RUDROJU et al., 2013; QUILICI et al., 2009; WONG et al., 2007). Para trazodona, não foi detectada nenhuma revisão sistemática e o único estudo encontrado foi uma série de casos com dados sobre eficácia e segurança para o tratamento de neuropatia diabética (WILSON, 1999). Também não foi encontrado estudo que realizasse avaliação econômica.

#### 7.1.1. Duloxetina

##### 7.1.1.1. Descrição dos estudos

Lunn et al. (2014), em uma revisão sistemática com metanálise, avaliaram a eficácia e segurança da duloxetina comparada ao placebo ou outros medicamentos em pacientes com dor neuropática e fibromialgia. Foi realizada uma busca nas bases de dados *MEDLINE* (janeiro de 1966 a novembro de 2013), *EMBASE* (janeiro de 1980 a novembro de 2013), *CENTRAL* (2013), *Cochrane*, *Clinicaltrials.gov* (até abril de 2013), dentre outras, envolvendo um total de 6.407 participantes. Oito estudos avaliaram o efeito da duloxetina em neuropatia diabética dolorosa (2.728 pacientes). A maioria comparado ao placebo, e dois estudos com comparador ativo: duloxetina (60 mg/dia) vs amitriptilina (50 mg/dia), e duloxetina (60 mg/dia) vs pregabalina (300 mg/dia). Para avaliação dos desfechos, foram consideradas escalas e instrumentos de avaliação da intensidade dor, como a Likert<sup>5</sup>, Impressão Global do Paciente de Mudança, do inglês *Patient Global Impression of Change* (PGIC)<sup>6</sup> e Inventário Breve de Dor, do inglês *Brief Pain Inventory* (BPI)<sup>7</sup>.

---

<sup>5</sup> A escala de Likert é um tipo de escala de resposta muito usada em questionários na qual os entrevistados especificam o quão concordam com uma afirmativa. Na avaliação da dor, utiliza-se uma graduação que se inicia no zero (sem dor) e culmina em dez (pior dor possível).

<sup>6</sup> A Impressão Global do Paciente é uma escala de cinco pontos que descreve as impressões dos pacientes em relação à mudança na dor, considerando, por exemplo, alívio da dor maior que 50% ou dor em movimento ou dor em repouso.

<sup>7</sup> Inventário Breve da Dor (Brief Pain Inventory – BPI) é um instrumento que faz uso de uma escala de 0-10 para graduar os seguintes itens: intensidade, interferência da dor na habilidade para caminhar, atividades diárias do paciente, no trabalho, atividades sociais, humor e sono (MARTINEZ; GRASSI; MARQUES, 2011).

Rudroju et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática com metanálise que avaliaram o uso de anticonvulsivantes e antidepressivos para o tratamento de neuropatia diabética dolorosa em adultos. Na metanálise, realizada de forma indireta, foram incluídos 21 ECR para comparação de eficácia (4.219 participantes) e 17 para a análise de segurança (4.022 participantes), que comparavam amitriptilina (10 – 150 mg/dia), duloxetina (10 – 120 mg/dia), duloxetina+gabapentina (60 – 900 ou 60 – 1800 mg/dia), gabapentina (300 – 3600 mg/dia), pregabalina (150 – 600 mg/dia) e venlafaxina (37,5 – 225 mg/dia) com placebo e entre eles. O tempo de acompanhamento dos estudos com duloxetina variaram entre 12 e 14 semanas.

Quilici et al. (2009) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados que abordavam tratamentos para dor neuropática diabética com medicamentos licenciados ou recomendados. Foram selecionados 11 estudos elegíveis: pregabalina (6), duloxetina (3) e gabapentina (2), todos comparados com placebo. O período de acompanhamento dos estudos variou de cinco semanas (um estudo sobre pregabalina) e 12 semanas (duloxetina). Houve variação entre as doses empregadas para pregabalina (150 a 600 mg/dia) e duloxetina (120 mg ou 240 mg/dia), enquanto que empregaram altas doses de gabapentina (3600 mg/dia). Na metanálise, os autores fizeram uma comparação direta e indireta, essa última considerando o placebo como um fator comum entre os estudos.

Wong et al. (2007) realizaram revisão sistemática sobre o efeito dos tratamentos para sintomas de dor neuropática diabética para determinar qual classe de medicamento (anticonvulsivante, antidepressivo, inibidor de recaptção de serotonina, bloqueadores de canais de íons, opióides, antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato e agentes tópicos) apresenta o melhor efeito analgésico no tratamento de neuropatia diabética. Foram incluídos 25 ECR, sendo que 17 foram incluídos na metanálise da eficácia do tratamento. Desses, dois estudos com 805 participantes que utilizaram duloxetina (60 mg/dia) avaliaram a eficácia e segurança da *versus* placebo, com duração de 12 semanas.

#### 7.1.1.2. Principais desfechos

Os resultados de eficácia e segurança de revisões sistemáticas estão apresentados na **Tabela 3** e **4**. Para esse PTC considerou-se como desfecho primário a proporção de pacientes que alcançaram uma redução de 50% na dor durante o tratamento, medida por escalas de avaliação, em comparação com o início do tratamento (“taxa de resposta ao tratamento”). As revisões sistemáticas incluídas classificaram a eficácia do medicamento por meio de escalas específicas: Impressão Global do Paciente de Mudança/Melhora da dor; Escala de Likert; Escala de *Brief Pain Inventory* (BPI).

##### *Taxa de resposta ao tratamento*

Foi considerada a porcentagem de participantes que atingiram pelo menos 50% de redução na intensidade da dor durante o período do estudo, em qualquer escala. Todos os estudos (LUNN et al., 2014; RUDROJU et al., 2013; QUILICI et al., 2009; WONG, CHUNG E WONG, 2007) avaliaram esse desfecho e favoreceram o uso da duloxetina comparado ao placebo, mas quando comparada a outros medicamentos (amitriptilina, associação de duloxetina+gabapentina, gabapentina, pregabalina ou venlafaxina) a duloxetina não apresentou eficácia superior, conforme descrito abaixo.

Lunn et al. (2014) em revisão sistemática com metanálise observaram que a taxa de resposta com duloxetina foi superior ao placebo, com a dose de 60 mg/dia ( $p < 0,00001$ ) ou 120 mg/dia ( $p < 0,01$ ).

No estudo de Rudroju et al. (2013), a duloxetina apresentou-se mais eficaz que placebo ( $p < 0,05$ ), mas não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando comparada à amitriptilina, associação de duloxetina+gabapentina, gabapentina, pregabalina e venlafaxina.

Quilici et al. (2009) identificaram em revisão sistemática com meta-análise melhores resultados para duloxetina em comparação com placebo ( $p < 0,001$ ). Contudo, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre duloxetina e pregabalina. Os autores também consideraram como critério de avaliação de eficácia o número de pacientes que apresentaram uma redução de 50% da dor em 24 horas de tratamento,

em diferentes escalas. Os resultados favoreceram a duloxetina comparada ao placebo ( $p < 0,001$ ), porém, não houve diferença entre duloxetina e pregabalina.

Na revisão sistemática de Wong, Chung e Wong (2007), os autores concluíram que a duloxetina auxilia na redução da dor quando comparado ao placebo, em doses de 60 mg/dia ( $p < 0,0001$ ) e 120 mg/dia ( $p = 0,04$ ).

#### *Redução na intensidade da dor por meio de escalas específicas*

##### *- Medida por meio da escala de Likert*

Na metanálise de Lunn et al. (2014) a duloxetina mostrou-se mais eficaz que o placebo para redução na intensidade da dor para doses de 60 mg/dia e 120 mg/dia ( $p < 0,00001$ ). Quilici et al. (2009) identificaram, em sua metanálise, maior redução da intensidade de dor a favor da duloxetina quando comparada ao placebo ( $p < 0,001$ ). Contudo, não houve diferença entre duloxetina e pregabalina.

##### *- Medida por meio da escala de Brief Pain Inventory (BPI)*

Nos resultados de Lunn et al., (2014) para duloxetina nas doses de 60 mg/dia ou 120 mg/dia comparada ao placebo foi observado maior redução na intensidade de dor ( $p < 0,01$ ).

##### *- Impressão do paciente em relação à melhora/mudança na dor (PGIC)*

Lunn et al. (2014) observaram que pacientes tratados com duloxetina, nas doses de 60 mg/dia e 120 mg/dia, tinham uma melhora da dor avaliada quando comparado com placebo ( $p < 0,00001$ ).

Quilici et al. (2009) realizaram revisão sistemática e utilizaram a escala PGIC para avaliar a percepção de dor dos pacientes que utilizaram duloxetina comparada ao placebo, e melhores resultados foram observados para o medicamento duloxetina ( $p < 0,001$ ). Todavia, ao utilizar um comparador ativo (pregabalina) foram observadas diferenças estatisticamente significantes favorecendo o uso de pregabalina.

### *Resultados de segurança*

Todos os estudos que avaliaram a segurança (LUNN et al., 2014; WONG et al., 2007; QUILICI et al., 2009, RUDROJU et al., 2013) observaram maiores taxas de eventos adversos para o grupo que utilizou duloxetina quando comparada a placebo.

No estudo de Lunn et al. (2014), tontura e sonolência foram associadas ao uso de duloxetina. Foi observada uma taxa de abandono do tratamento superior a 20% em muitos dos estudos incluídos na revisão sistemática, sem ser possível identificar os motivos que levaram ao abandono. A não adesão ocasionada por reações adversas foi mais observada em pacientes em uso de duloxetina de 60 mg ou de 120 mg. A maioria dos eventos adversos descritos foram de menor gravidade, mas 12,6% não aderiram ao tratamento devido a ocorrência de eventos adversos. Essa revisão sistemática considerou também outras indicações da duloxetina, como fibromialgia e depressão maior.

Na revisão de Wong et. al. (2007) foi relatado que o uso de duloxetina foi associado a interrupção do tratamento devido a eventos adversos, nas doses de 60 mg e 120 mg. A maioria dos eventos adversos relatados foram náuseas, sonolência, tonturas e prisão de ventre.

Houve maior probabilidade do abandono por eventos adversos com duloxetina quando comparada ao placebo ( $p < 0,001$ ) em metanálise conduzida por Quilici et al. (2009). O uso do medicamento favoreceu a ocorrência de episódios de tontura ( $p < 0,001$ ), dor de cabeça (0,015), náuseas (0,039) e sonolência ( $p < 0,001$ ) quando comparada ao placebo. Comparada à pregabalina, não foi observada diferenças estatisticamente significantes em relação à frequência de eventos adversos, exceto no caso de tonturas, no qual a duloxetina apresentou menos eventos adversos ( $p < 0,05$ ).

Na metanálise de Rudroju et al. (2013), a duloxetina mostrou-se menos tolerada que o placebo e a gabapentina ( $p < 0,05$ ), com maiores chances de abandono pelos pacientes que utilizaram duloxetina devido a ocorrência de reações adversas.

**Tabela 3.** Tabela resumo dos resultados dos principais desfechos de eficácia e segurança avaliados para duloxetina (continua)

Tecnologia avaliada	Estudo	Comparação	Principais desfechos			
			Eficácia			Segurança
			Redução na intensidade da dor	Taxa de resposta (proporção de pacientes com ≥50% na redução da dor, em qualquer escala)	Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança	Eventos Adversos
Duloxetina	Lunn et al., 2014	DLX vs. Placebo 60mg/dia	Favoreceu DLX (escala de Likert ou BPI)	Favoreceu DLX	Favoreceu DLX	Favoreceu placebo**
		DLX vs. Placebo 120mg/dia	Favoreceu DLX (escala de Likert ou BPI)	Favoreceu DLX	Favoreceu DLX	Favoreceu placebo**
		DLX vs. Placebo 10 – 120 mg/dia	-	Favoreceu DLX	-	Favoreceu placebo
	Rudroju et al., 2013	DLX, 10 – 120 mg/dia* vs. terapias alternativas (amitriptilina, 10-90 mg/dia*; associação de DLX + Gabapentina, 60/900 – 60/3600 mg/dia*; Gabapentina, 300-3600 mg/dia*); Pregabalina (150-600 mg/dia*); Venlafaxina (75-225 mg/dia*).	-	NS	-	Favoreceu Gabapentina

**Tabela 3.** Tabela resumo dos resultados dos principais desfechos de eficácia e segurança avaliados para duloxetina

Tecnologia avaliada	Estudo	Comparação	Principais desfechos			
			Eficácia		Segurança	
			Redução na intensidade da dor	Resposta ao tratamento (proporção de pacientes com ≥50% na redução da dor, em qualquer escala)	Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança	Eventos Adversos
Duloxetina	Quilici et al., 2009	DLX vs. Placebo	Favoreceu DLX	Favoreceu DLX	Favoreceu DLX	Favoreceu placebo
		DLX vs. Pregabalina	NS	NS	Favoreceu Pregabalina	Favoreceu duloxetina (somente na RAM tontura)
	Wong et al., 2007	DLX vs. Placebo (60mg/dia)	-	Favoreceu DLX	-	Favoreceu Placebo
		DLX vs. Placebo (120mg/dia)	-	Favoreceu DLX	-	Favoreceu Placebo

NS: estatisticamente não significante; DLX: duloxetina; vs.: versus. \*Os estudos selecionados pelos autores empregaram muitas doses, que foram analisadas conjuntamente. As doses exibidas são a menor e a maior encontrada para o fármaco em questão. \*\* A avaliação de eventos adversos considerou não apenas a dor neuropática diabética, mas outras indicações, como fibromialgia e depressão maior.

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Lunn et al., 2014	Revisão sistemática	<b>Redução na intensidade da dor (escala Likert)</b>	DM (diferença da média) < 0 favorece duloxetina RR >1 favorece duloxetina
	Pacientes com neuropatia diabética		
	8 estudos ECR	DLX vs. Placebo 60 mg (4 estudos):	DM = -0,96 (-1,26; -0,65)
	DLX vs. Placebo	120 mg (4 estudos):	DM=-0,93 (-1,21; -0,65)
	Tempo de acompanhamento dos estudos com DLX variou de 8 a 12 semanas.	<b>Redução na intensidade da dor (escala BPI)</b>	
		DLX vs. Placebo 60 mg (2 estudos):	DM = -0,97 (-1,38; -0,57)
		120 mg (2 estudos):	DM =-1,16 (-1,91; -0,41)

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Lunn et al., 2014	Revisão sistemática	<b>Resposta ao tratamento</b>	
	Pacientes com neuropatia diabética	RR= risco relativo do número de pacientes que alcançaram uma redução de 50% da dor pelo tratamento com, analisando conjuntamente em qualquer escala	
	8 estudos ECR		
	DLX vs. Placebo		
	Tempo de acompanhamento dos estudos com DLX variou de 8 a 12 semanas.		
		DLX vs. Placebo	
		60 mg/dia (4 estudos)	RR = 1,73 (1,44; 2,08)
		120 mg/dia (4 estudos)	RR =1,46 (1,08; 1,47)
		<b>Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança da dor</b>	
		DM=diferença média na intensidade da dor	
		DLX vs. Placebo	
		60 mg/dia (5 estudos):	DM = -0.60 (-0,77; -0,44)
		120 mg/dia (4 estudos)	DM =-0,54 (-0,73; -0,35)
<p>Limitações: Avaliação de eficácia apenas sobre placebo. Avaliação de segurança existente, mas feita com todas as intervenções juntas. Encontraram poucos estudos comparando diretamente DLX com outros medicamentos, um <i>versus</i> pregabalina e outro <i>versus</i> amitriptilina, nos quais houve maior eficácia para DLX. Contudo, apresentaram limitações, principalmente o ECR comparando com amitriptilina. Grande heterogeneidade dos resultados ocasionada pela inclusão de um estudo.</p>			

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Rudroju et al., 2013	Revisão sistemática com metanálise Pacientes com neuropatia diabética dolorosa 21 estudos ECR (5 com gabapentina, 7 com pregabalina, 6 com DLX, 2 com venlafaxina, 4 com amitriptilina, 1 com associação de DLX + gabapentina) 21 estudos (4219 participantes) contribuíram para a análise dos resultados de eficácia e 17 estudos (4.022 participantes) contribuíram para a análise de segurança Dose diária de DLX variou de 20 a 120 mg Tempo de acompanhamento variou de 12 a 14 semanas.	<b>Resposta ao tratamento</b> OR= <i>Odds Ratio</i> para análise do número de pacientes com $\geq 50\%$ na redução da dor, analisando conjuntamente em qualquer escala	OR > 1 favorece duloxetina
		DLX vs. Placebo:	OR= 2,12 (1,29; 3,50)
		Amitriptilina vs. DLX:	OR= 0,92 (0,42; 2,00)
		DLX vs. DLX+Gabapentina (associação):	OR= 0.93 (0,33; 2,67)
		DLX vs. Gabapentina:	OR= 0.53 (0,24; 1,07)
		DLX vs. Pregabalina:	OR= 0.76 (0,41; 1,40)
		DLX vs. Venlafaxina:	OR= 0.48 (0,15; 1,32)

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Rudroju et al., 2013	Revisão sistemática com metanálise	<b>Eventos adversos</b>	
	Pacientes com neuropatia diabética dolorosa	OR= <i>Odds Ratio</i>	
	21 estudos ECR (5 com gabapentina, 7 com pregabalina, 6 com DLX, 2 com venlafaxina, 4 com amitriptilina, 1 com associação de DLX + gabapentina)	DLX vs. Placebo:	OR= 10,24 (3,49; 31,19)
		DLX vs. Amitriptilina:	OR= 0,46 (0,15; 1,34)
		DLX+Gabapentina (associação) vs. DLX:	OR= 0,72 (0,29; 1,90)
	21 estudos (4219 participantes) contribuíram para a análise dos resultados de eficácia e 17 estudos (4.022 participantes) contribuíram para a análise de segurança	DLX vs. Gabapentina:	OR= 3,26 (1,04; 9,97)
		Pregabalina vs. DLX:	OR= 0,76 (0,41; 1,40)
		Venlafaxina vs. DLX:	OR= 0,48 (0,15; 1,32)
	Dose diária de DLX variou de 20 a 120 mg		
	Tempo de acompanhamento variou de 12 a 14 semanas.		

<sup>1</sup> Estudos nos quais o pesquisador que fornece o medicamento e/ou o paciente sabe qual é o medicamento/intervenção que será empregado.

<sup>2</sup> Distribuição dos voluntários entre as opções de intervenção.

<sup>3</sup> Ato de não informar os envolvidos na pesquisa (pesquisadores e/ou pacientes) qual a intervenção que irão ser submetidos. É empregado para não influenciar a conduta por parte da equipe pesquisadora ou do paciente (BUEHLER, 2009).

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Quilici et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise		Log-OR>0 favorece duloxetina (Log-OR=Log-Odds Ratio) DM >0 favorece duloxetina (DM=diferença média na intensidade da dor)
	Pacientes com dor neuropática periférica diabética	<b>Redução na intensidade da dor em 24 horas</b>	
	11 estudos ECR (6 com pregabalina, 3 com DLX e 2 com gabapentina)	DLX vs. placebo:	Log-OR= -0,90 (-1,23; -0,57)
	Duloxetina (679 pacientes) vs. Placebo (339 pacientes)	DLX vs. Pregabalina:	DM= -0,25 (-0,67; 0,16)
	Pregabalina (988 pacientes) vs. Placebo (478 pacientes)	<b>Resposta ao tratamento</b>	Proporção de pacientes com ≥50% na redução da dor, analisando conjuntamente em qualquer escala
	Gabapentina (114 pacientes) vs. Placebo (111 pacientes)	Duloxetina vs. Placebo:	Log-OR= 0,84 (0,52; 1,16)
	Duloxetina vs. Pregabalina (comparação indireta usando o placebo como comparador comum)	DLX vs. Pregabalina:	DM= 0,03 (-0,39; 0,45). Não Significante
		<b>Impressão Global do Paciente em relação à melhora/mudança da dor</b>	
		DLX vs. Placebo:	Log-OR = -0,76 (-1,00; -0,51)
		DLX vs. Pregabalina:	DM= 0,54 (0,02; 1,06)

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina (continua)

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Quilici et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise		Log-OR<0 favorece duloxetina (Log-OR=Log-Odds Ratio) DM <0 favorece duloxetina
	Pacientes com dor neuropática periférica diabética	<b>Eventos adversos</b> DM=diferença média na intensidade da dor	
	11 estudos ECR (6 com pregabalina, 3 com DLX e 2 com gabapentina)		
	Duloxetina (679 pacientes) vs. Placebo (339 pacientes)	<u>Total de eventos adversos</u>	
	Pregabalina (988 pacientes) vs. Placebo (478 pacientes)	DLX vs. Placebo: Log-OR= 1,08 (0,66; 1,49)	
	Gabapentina (114 pacientes) vs. Placebo (111 pacientes)	DLX vs. Pregabalina: DM= 0,15 (-0,50; 0,80)	
	Duloxetina vs. Pregabalina (comparação indireta usando o placebo como comparador comum)	<u>Diarréia</u>	
		DLX vs. Placebo: Log-OR= 0,23 (-0,44; 0,90)	
		DLX vs. Pregabalina: DM= 0,89 (-0,41; 2,18)	
		<u>Tontura</u>	
		DLX vs. Placebo: Log-OR= 0,82 (0,40; 1,24)	
		DLX vs. Pregabalina: DM=-1,08 (-1,90; -0,32)	
		<u>Dor de cabeça</u>	
		DLX vs. Placebo: Log-OR= 0,47 (0,09; 0,84)	
		DLX vs. Pregabalina: DM= 0,70 (-0,08; 1,46)	
		<u>Náusea</u>	
		DLX vs. Placebo: Log-OR= 1.31 (0,94; 1,67)	
		DLX vs. Pregabalina: DM (sem resultado publicado)	
		<u>Sonolência</u>	
		DLX vs. Placebo: Log-OR = 1.47 (1,04; 1,90)	
		DLX vs. Pregabalina: DM=-0,55 (-1,46; 0,33)	

**Tabela 4.** Resultados das revisões sistemáticas para duloxetina

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Desfechos
Wong et al., 2007	Revisão sistemática com metanálise	<b>Resposta ao tratamento</b>	OR>1 favorece duloxetina
	Pacientes com neuropatia diabética	OR= <i>Odds Ratio</i> para a análise dos pacientes com ≥50% na redução da dor, analisado conjuntamente em qualquer escala	
	2 estudos ECR		
	Duloxetina vs. Placebo		
	Tempo de acompanhamento dos estudos com DLX foi de 12 semanas.	60 mg/dia (2 estudos)	OR= 2,55 (1,73; 3,77)
		120 mg/dia (2 estudos)	OR=2,10 (1,03; 4,27)

Limitações: Poucos estudos incluídos. Avaliação de eficácia e segurança apenas sobre placebo. Nenhuma comparação com os demais medicamentos analisados. Não pôde incluir segunda fase de alguns estudos *crossover*<sup>1</sup> por não apresentar informações suficientes sobre *washout*<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> *Crossover* – Ensaios clínicos nos quais os grupos de voluntários trocam de tratamento ou intervenção durante o estudo.

<sup>2</sup> *Washout* – Período necessário para que as concentrações e efeitos do medicamento se tornem desprezíveis, muito utilizado quando os pacientes irão trocar de intervenção em um estudo *crossover*, para que o efeito da primeira substância não interfira na ação da segunda a ser administrada.

### 7.1.2. Trazodona

Foi encontrado apenas um estudo relevante abordando trazodona e neuropatia diabética. Wilson (1999) realizou uma série de casos com 31 pacientes adultos e idosos com diabetes do tipo 1 ou 2 que apresentavam polineuropatia distal simétrica dolorosa (um tipo de neuropatia diabética dolorosa). O estudo teve duração de quatro semanas e iniciou-se com uso de trazodona 50 mg/dia, ao dormir, para todos os pacientes. Para aqueles que, em duas semanas, não apresentaram melhora satisfatória do quadro clínico ou tiveram eventos adversos, a dose única diária foi ajustada para 100 mg. Todos os pacientes foram reavaliados no final de 4 semanas.

#### 7.1.2.1. Principais desfechos

A melhora da dor foi avaliada por meio de um relato subjetivo. Os pacientes poderiam responder: “nenhum alívio”, “algum alívio”, “considerável alívio” e “completo alívio”. Os resultados estão apresentados na **Tabela 5** e **6**. Os eventos adversos relatados pelos participantes foram vertigem, dor de cabeça e insônia.

**Tabela 5.** Tabela resumo dos resultados dos principais desfechos de eficácia e segurança avaliados para trazodona

Desfecho e dose	Número de pacientes e percentagem
<b>Tratamento descontinuado*</b>	8 (25,8%)
<b>Nenhum alívio da dor**</b>	4 (12,9%)
<b>Algum alívio da dor</b>	
<b>50 mg</b>	4 (12,9%)
<b>100 mg</b>	4 (12,9%)
<b>Considerável alívio da dor</b>	
<b>50 mg</b>	2 (6,5%)
<b>100 mg</b>	2 (6,5%)
<b>Completo alívio da dor</b>	
<b>50 mg</b>	2 (6,5%)
<b>100 mg</b>	5 (16,1%)

\* Tratamento descontinuado pela ocorrência de eventos adversos consideráveis. Todos os eventos surgiram precocemente, antes de completar as duas semanas iniciais de avaliação, e, portanto, antes do ajuste de dose para 100 mg/dia para os casos em que a dose de 50 mg/dia não foi eficaz. Os eventos adversos relatados foram tontura (cinco pacientes), dor de cabeça (dois pacientes) e insônia (um paciente). \*\* Pacientes que não obtiveram alívio da dor em 4 semanas nem após o ajuste de dose para 100 mg/dia, na metade do período de acompanhamento (2 semanas).

**Tabela 6.** Resultados dos estudos para trazodona

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) - Duloxetina
Wilson, 1999	<p>Série de casos</p> <p>Pacientes com neuropatia diabética dolorosa</p> <p>31 pacientes adultos ou idosos com diabetes (tipo 1 ou 2) que apresentavam polineuropatia distal simétrica dolorosa. As idades variaram de 40 a 82 anos.</p> <p>Dose diária de TZD foi de 50 ou 100 mg. Tempo de acompanhamento: 4 semanas.</p>	<p><b>Melhora subjetiva da dor</b></p>	<p>Perc1= % de pacientes que relataram, no mínimo, uma considerável melhora da dor.</p> <p>Perc2= % de pacientes que abandonaram o tratamento por causa da ocorrência de eventos adversos</p>
			<p>TZD 50 mg/dia Perc1= 13%</p>
			<p>TZD 100 mg/dia Perc1= 22,6%</p>
<b>Eventos adversos</b>			
			<p>TZD 50 mg/dia Perc2=25,8%</p>
Eventos adversos relatados: Tontura (16,1%), dor de cabeça (6,4%) e insônia (3,2%)			

Limitações: Trata-se de uma série de casos, portanto, o desenho de estudo é de evidência fraca e não utiliza cegamento, randomização e nem grupo-controle. Número de pacientes pequeno, sem descrição das características clínicas daqueles que necessitaram de aumento de dose diária ou que apresentaram reações adversas. Não informam a fonte da escala utilizada na avaliação da intensidade da dor e nem explicita a validação da mesma. O autor recomenda baixas doses para alívio da dor nessa indicação clínica, o que contradiz os resultados apresentados, nos quais uma dose maior foi mais eficaz. Contudo, doses maiores aumentam a probabilidade de eventos adversos e descontinuidade do tratamento.

## 7.2. Análises econômicas

A Análise Econômica em Saúde ou “A Economia da Saúde” é responsável pela aplicação dos métodos de análise econômica para as novas intervenções médicas, de modo a ajudar nas tomadas de decisão por parte dos gestores, profissionais de saúde e dos demais segmentos da sociedade. Ela analisa a oferta e a demanda por cuidados médicos, bem como provê uma estrutura para que se possa compreender as decisões e as consequências que são tomadas nessa área (WALLEY; HAYCOX ; BOLAND , 2004).

A farmacoeconomia é descrita como a avaliação econômica aplicada aos medicamentos para os serviços de saúde e seu impacto sobre o bem-estar da sociedade (ISPOR, 2009; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). É um instrumento útil que ajuda a selecionar as opções mais eficientes numa relação custo/efeito favoráveis na distribuição de recursos sanitários de uma forma mais justa e equilibrada (CLEMENT et al., 2011).

Um dos tipos de estudos farmacoeconômicos é o custo-utilidade, que mede a quantidade e qualidade de vida por meio do conceito de utilidade, associado à impressão/satisfação do paciente frente a uma intervenção de saúde, como os medicamentos. Nestes estudos, a medida de utilidade mais utilizada nos é a de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ), do inglês *quality-adjusted life-year* (QALY), índice que combina mortalidade e qualidade de vida relacionada à saúde. Os resultados provenientes dessas análises farmacoeconômicas são, ainda, submetidos à análise do tipo incremental e sensibilidade, no sentido de confrontar os números e validar as conclusões do estudo (SECOLI et al., 2005; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013).

Foram incluídos dois estudos econômicos que avaliaram a duloxetina (CARLOS et al., 2012; O’CONNOR; NOYES; HOLLOWAY, 2008), detalhados abaixo e apresentados de forma resumida no **Quadro 6 e 7**. Não foram encontrados estudos econômicos sobre a trazodona.

Carlos et al. (2012) fizeram um estudo de custo-utilidade avaliando alguns dos tratamentos medicamentosos para dor neuropática periférica diabética sob a

perspectiva do sistema público de saúde do México, não estando explícito se os pacientes estavam iniciando o tratamento ou se haviam utilizado alguma alternativa terapêutica antes de serem incluídos na coorte hipotética. Este delineamento teve a inclusão de 4.000 pacientes, divididos em quatro grupos de 1.000 voluntários, cada qual utilizando um medicamento. Os autores consideraram como opções de tratamento por via oral a duloxetine (genérica) 60 mg, uma vez ao dia; gabapentina (genérica) 600 mg, três vezes ao dia; gabapentina de referência 600 mg, três vezes ao dia; e pregabalina (genérica), 150 mg, duas vezes ao dia. O horizonte temporal considerado foi de 12 semanas.

A medida de efetividade considerada foi o número de pacientes com melhora considerável da dor neuropática periférica diabética após 12 semanas de tratamento. A resolução da dor foi medida por: i. um autorrelato subjetivo de alívio moderado ou superior; ou ii. por meio da escala PGIC, com relatos de alívio “muito melhor” ou superior. A moeda utilizada foi o peso mexicano (MXN\$). Os dados de eficácia foram retirados de ensaios clínicos randomizados obtidos em uma busca no *Pubmed*. Para serem incluídos, os estudos deveriam ser prospectivos, placebo controlados e publicados em inglês ou espanhol. Além disso, era necessária a participação de adultos com neuropatia diabética e a avaliação da eficácia por meio da escala PGIC ou uma redução de dor de, no mínimo, 50% em outra escala durante o período de acompanhamento.

O modelo de avaliação econômica foi constituído por uma árvore de decisão, por meio do *software* TreeAge™, que considerava a magnitude do alívio da dor, a presença de eventos adversos e a possibilidade de retirada devido a problemas de segurança ou falta de eficácia. Os autores consideraram somente os custos diretos médicos devido à terapia medicamentosa e também os custos das visitas adicionais ao médico em casos de eventos adversos ou ao alívio insuficiente da dor. As probabilidades de adesão foram baseadas em uma revisão sistemática que considerou a frequência diária de ingestão de um dos medicamentos. Na análise de sensibilidade empregou-se a simulação probabilística de Monte Carlo com 1.000 repetições.

Dentre os medicamentos analisados, considerando os gastos por mil pacientes, a gabapentina genérica foi a opção menos custosa (MXN\$ 3.069.735), seguido da duloxetina (MXN\$ 3.561.411), pregabalina (MXN\$ 4.571.247) e a gabapentina de referência (MXN\$ 5.303.382). Entretanto, a duloxetina foi a que apresentou maior efetividade, tanto em relação ao número de pacientes com melhora considerável da dor (534 com duloxetina, 511 com pregabalina e 470 com gabapentina genérica ou de referência) quanto ao QALY (125,7 com duloxetina, 123,8 com pregabalina e 120,9 com gabapentina genérica ou de referência).

Comparando-se com a gabapentina genérica, a melhor alternativa em termos de gastos, verificou-se que o custo adicional por mais um paciente com redução expressiva da dor foi de MXN\$ 7.647 para duloxetina e de MXN\$ 36.712 para a pregabalina. Da mesma forma, o gasto por QALY adicional foi de MXN\$ 102.433 para a duloxetina e MXN\$ 517.763 para a pregabalina comparando-se com a gabapentina genérica. Não foi realizada análise de sensibilidade para os custos adicionais com a gabapentina de referência porque não há incremento de benefícios, visto que possui as mesmas características que a genérica. Considerou-se que a disponibilidade a pagar seria até 3 vezes o produto interno bruto (PIB) per capita do México que, na época, era MXN\$ 355.443.

O'Connor, Noyes e Holloway (2008) fizeram um estudo de custo-utilidade avaliando alguns dos tratamentos medicamentosos para dor neuropática periférica diabética sob a perspectiva de um terceiro pagador, o plano de saúde dos Estados Unidos denominado *Medicare*. Foi descrito que tal coorte seria formada por pessoas com moderada ou forte dor neuropática que não tivessem problemas cardíacos, por causa da contraindicação de uso de antidepressivos tricíclicos. Os autores consideraram os quatro medicamentos utilizados na primeira-linha do tratamento da neuropatia diabética dolorosa nos Estados Unidos: desipramina 100mg/dia (antidepressivo tricíclico), duloxetina 60 mg/dia, gabapentina 2.400 mg/dia e pregabalina 300 mg/dia.

O horizonte temporal foi de três meses, escolhido, dentre outros motivos, pelos resultados obtidos de ECR, que variaram de duas a 12 semanas. Foram considerados dois desfechos que, de acordo com os autores, são equivalentes, a proporção de

pacientes que reportaram uma subjetiva resolução da dor para “moderada” ou “melhor”, ou a proporção daqueles que deram uma resposta melhor ou igual a “muito melhor” na escala Impressão Global do Paciente em Relação à Melhora/Mudança da dor. A moeda utilizada foi o dólar estadunidense (US\$). Os dados de eficácia foram retirados de ensaios clínicos randomizados obtidos em: i. busca no *Pubmed*, ii. revisões sistemáticas recentes para a época, iii. diretrizes terapêuticas, iv. revisões do *Food and Drug Administration* (FDA) para duloxetina e pregabalina.

O modelo de avaliação econômica foi constituído por uma árvore de decisão por meio do *software* TreeAge<sup>TM</sup>. Na análise, os autores incluíram os custos diretos médicos, relacionados ao preço do medicamento e visitas médicas adicionais devido à ocorrência de eventos adversos ou a redução insatisfatória da dor. A probabilidade de não adesão ao tratamento foi baseada em uma revisão sistemática, pela qual se observou que o aumento da frequência de ingestão diária de um medicamento diminui a probabilidade de adesão. Para os pacientes não aderentes foi considerado custo adicional de um mês de terapia. Na análise de sensibilidade empregou-se a simulação probabilística de Monte Carlo com 1.000 repetições.

De acordo com a observação dos autores, a desipramina e a duloxetina foram dominantes, isto é, mais efetivas e menos custosas. Na comparação entre essas duas opções houve dominância da desipramina, visto que foram necessários 47 mil dólares a mais para o ganho de um QALY com duloxetina. Nesse estudo, a desipramina foi, provavelmente, mais custo-efetiva que a duloxetina até a disposição para pagar de aproximadamente US\$ 50.000. A partir desse patamar, a duloxetina se tornaria dominante. Todavia, quando foi realizada uma análise estatística intitulada *baseline-observation-carried-forward* (BOCF)<sup>8</sup>, a desipramina foi a opção mais custo-efetiva até o limite da análise de disposição para pagar de US\$ 200.000.

---

<sup>8</sup> Uma análise estatística indicada pelo FDA, que trata, de forma conservadora, os voluntários que abandonam os ECR antes de completar o estudo (LIU-SEIFERT et al., 2010).

**Quadro 6.** Descrição geral dos estudos farmacoeconômicos incluídos.

<b>Identificação do estudo</b> - Autor (País) - Tecnologias Avaliadas - Financiamento/ Conflito de Interesses	<b>Tipo de estudo</b> <b>(Modelagem)</b>	<b>Principais resultados e conclusões</b>
- Carlos et al., 2012 (Estados Unidos); - <b>Duloxetina (genérica)</b> 60 mg, uma vez ao dia; <b>gabapentina (genérica ou de referência)</b> 600 mg, três vezes ao dia; e <b>pregabalina (genérica)</b> 150 mg, duas vezes ao dia; - Alguns dos autores do estudo receberam financiamento do laboratório farmacêutico <i>Eli Lilly y Compañía de México e Pfizer</i> .	Custo utilidade A modelagem foi uma árvore de decisão realizada por meio do <i>software</i> TreeAge™. Na análise de sensibilidade empregou-se a simulação probabilística de Monte Carlo com 1.000 repetições.	Resultados favorecem a <b>gabapentina genérica</b> . RCEI/número de paciente com melhora considerável da dor (em relação a gabapentina genérica): <b>Duloxetina:</b> MXN\$ 7.647/paciente; <b>Pregabalina 150 mg:</b> MXN\$ 36.712/paciente. RCEI/QALY (em relação a <b>gabapentina genérica</b> ): <b>Duloxetina:</b> MXN\$ 102.433/QALY; <b>Pregabalina:</b> MXN\$ 517.763/QALY.
O'Connor, Noyes e Holloway, 2008; - <b>Desipramina</b> 100mg/dia, <b>duloxetina</b> 60 mg/dia, <b>gabapentina</b> 2.400 mg/dia e <b>pregabalina</b> 300 mg/dia; - Alguns dos autores do estudo receberam financiamento das instituições <i>Pfizer, Endo Pharmaceuticals, National Institute of Aging, National Institute of Disorders and Stroke, National Institute of Health, Mayday Fund e CPI/Guidant Corporation</i> .	Custo utilidade A modelagem foi árvore de decisão realizada por meio do <i>software</i> TreeAge™. Na análise de sensibilidade empregou-se a simulação probabilística de Monte Carlo com 1.000 repetições.	Resultados favorecem a <b>desipramina</b> . RCEI/QALY (em relação a desipramina 100 mg/dia): <b>Duloxetina:</b> US\$47.700/QALY; <b>Pregabalina:</b> dominada pela DLX (valores não informados); <b>Gabapentina:</b> dominada pela DLX (valores não informados).

RCEI – Razão custo-efetividade incremental. MXN\$ - Peso mexicano. US\$ - Dólar estadunidense.

### 7.3. Recomendações de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde

A Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias de Saúde (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health-CADTH/Canadá*) apresentou uma revisão sistemática de Iskedjian et al. (2009) que avaliou a resposta clínica e realizou uma análise econômica de custo-efetividade dos antidepressivos (tricíclicos – ATC ou

inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina – IRSN) e anticonvulsivantes (AC) utilizados no tratamento da dor neuropática, ou seja, não foi específico para dor neuropática diabética.

Foram selecionados 10 estudos de IRSN, duloxetina com doses fixas de 20 mg/dia, 60 mg/dia ou 120 mg/dia, enquanto que a venlafaxina doses flexíveis variando de 75 mg/dia a 225 mg/dia. Dos AC, incluíram-se 13 estudos, gabapentina com dose flexíveis de 900 a 3.600 mg/dia e pregabalina com doses de 75 a 600 mg/dia. Ademais, participaram da análise 15 estudos com antidepressivos tricíclicos. As doses empregadas para os ATC foram 10 mg/dia a 150 mg/dia para amitriptilina, 25 mg/dia para clomipramina, 50 mg/dia a 150 mg/dia para imipramina, 25 mg/dia para nortriptilina e 63 mg/dia foi a dose média de desipramina.

Considerou-se como taxa de resposta ao tratamento a redução de 30% ou 50% da dor medida avaliado por meio de uma escala visual analógica (VAS), mas não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as classes de fármacos, independentemente da medida de eficácia considerada. Para avaliação da segurança, os autores consideraram a percentagem de pacientes que abandonaram os estudos devido à ocorrência de eventos adversos. Também não foram encontradas diferenças com relação à segurança entre as os medicamentos avaliados. Para a análise de custo-efetividade, considerou-se um período de tratamento de 18 meses e foram empregados os custos diretos e indiretos. Os ATC foram considerados mais efetivos que os AC, que, por sua vez, foram superiores aos IRSN. Os ATC foram menos custosos que os IRSN e os AC, sendo estes últimos os mais custosos ao sistema de saúde canadense.

Encontraram-se duas publicações, 2013 e 2014, do Instituto Nacional de Saúde e Assistência de Excelência (*National Institute for Health and Care Excellence*), um órgão público associado ao Departamento de Saúde do Reino Unido que aborda recomendações para a dor neuropática. A amitriptilina, duloxetina, gabapentina e pregabalina foram consideradas as primeiras opções para o tratamento da dor neuropática, exceto para a neuralgia trigemial, recomendando-se optar por um deles inicialmente. Se o tratamento inicial não for eficaz ou bem tolerado, deve-se oferecer

um dos três fármacos restantes e assim por diante. Tramadol foi indicado para resolução rápida da dor e creme de capsaicina para dores localizadas ou para pacientes com intolerância aos medicamentos orais. Nas recomendações, os antidepressivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina e pregabalina foram considerados parcialmente efetivos no controle da dor, diferindo-se nos custos e perfil de segurança para cada tratamento. O documento sugere que haja estudos comparativos entre esses medicamentos, em particular, de novos agentes frente aos antidepressivos tricíclicos (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2009; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2013).

Não foram encontradas publicações que abordassem a dor neuropática diabética e os medicamentos de interesse nas Agências de Unidades de Avaliação de Tecnologias Sanitárias da Espanha (AUnETS – *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*). Também não foram localizadas pesquisas com a população e intervenção de interesse no Instituto Nacional para Pesquisa em Saúde, na Inglaterra (NIHR – *National Institute For Health Research*).

## 8. RECOMENDAÇÕES

A Dor Neuropática é uma importante complicação do diabetes mellitus (DM) tipo 1 ou tipo 2. No Brasil, é necessário analisar detalhadamente os fármacos empregados nestes tratamentos em relação à eficácia e segurança como também nos critérios de avaliação econômica.

O objetivo deste estudo foi analisar o uso da duloxetina e trazodona no tratamento da dor neuropática diabética com base nas evidências científicas encontradas, e apresentar comparativo das alternativas terapêuticas existentes nos SUS.

No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovado pela Portaria do Ministério da Saúde nº 1.083 de 02 de Outubro de 2012 para dor crônica, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de antidepressivos tricíclicos (ATCs), como exemplo da amitriptilina, e anti-epiléticos (gabapentina).

O desfecho principal de eficácia avaliado foi a proporção de pacientes que alcançaram uma redução de, no mínimo, 50% na intensidade da dor durante o período de estudo. Nesse quesito de avaliação, todas as revisões sistemáticas incluídas nesse PTC favoreceram o uso de duloxetina na redução da dor, quando comparada ao placebo. De acordo com os resultados das revisões sistemáticas, não foi observada superioridade de eficácia da duloxetina frente às alternativas terapêuticas como amitriptilina, associação de duloxetina+gabapentina, gabapentina, pregabalina ou venlafaxina.

Contudo, na comparação de Quilici et al. (2009), feita por meio da impressão do paciente em relação à melhora/mudança na dor – PGIC, foi observada uma maior eficácia da pregabalina em comparação à duloxetina. Não ficaram explícitos quantos ensaios clínicos de cada fármaco foram incluídos nessa análise. Deve-se ressaltar, ainda, que a pregabalina, neste PTC, não foi contemplada nas buscas por evidências da mesma forma que a duloxetina e trazodona, dessa maneira, não é possível realizar conclusões sobre a sua eficácia neste parecer técnico.

Em todos os estudos que avaliaram a segurança - Wong et al. (2007), Quilici et al. (2009), Rudroju et al. (2013) e Lunn et al. (2014) foram observadas maiores taxas de eventos adversos para o grupo que utilizou duloxetina (60 ou 120 mg) quando comparada a placebo, havendo relatos de tontura, sonolência, dor de cabeça e prisão de ventre. Entretanto, eles não foram considerados graves. Apesar da menor gravidade desses efeitos, no estudo de em Lunn et al. (2014), por exemplo, 12,6% dos participantes interromperam o uso por ocorrência de eventos adversos

No estudo de Quilici et al. (2011) houve uma comparação de segurança entre duloxetina e pregabalina, sendo que não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) em relação à frequência de eventos adversos, exceto no caso de tonturas, para o qual a duloxetina apresentou menor frequência deste evento (QUILICI et al., 2009). No estudo de Rudroju et al. (2013), os pacientes que utilizaram duloxetina apresentaram menor tolerância ao medicamento frente aos pacientes que utilizaram a gabapentina ( $p < 0,05$ ).

Sendo a dor neuropática uma condição crônica, uma limitação importante das evidências disponíveis foi que todos os ensaios clínicos tiveram duração de, no máximo, 12 semanas. Este período de tempo pode ser considerado insuficiente para conclusões aprofundadas sobre eficácia e segurança do tratamento em questão, sendo necessários estudos com maior duração de tempo.

Para a trazodona foi incluído apenas um estudo que é também citado na bula do medicamento Donaren® (Apsen Farmacêutica) que possui, como princípio ativo, a trazodona. Os resultados foram favoráveis ao uso da tecnologia, com 22,6% (sete pacientes) apresentaram um alívio substancial com 100 mg/dia e 13% (quatro pacientes) apresentaram um alívio considerável com a trazodona 50 mg/dia. Os eventos adversos relatados foram tontura, dor de cabeça e insônia. Apesar dos resultados favoráveis, a evidência não é suficiente para sustentar sua recomendação, visto que o estudo é uma série de casos, sem o uso de um comparador.

Foram encontrados estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde e recomendações de agências internacionais. Em um estudo realizado no Canadá, os antidepressivos

tricíclicos (por exemplo, a amitriptilina) foram considerados mais custo-efetivos que os anticonvulsivantes (por exemplo, a gabapentina) e os inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (por exemplo, duloxetina). No Reino Unido, o Instituto Nacional de Saúde e Assistência de Excelência (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomendou a duloxetina, gabapentina, pregabalina ou os antidepressivos tricíclicos como primeira escolha para o tratamento de dor neuropática, incluindo a de origem diabética.

A farmacoeconomia é descrita como a avaliação econômica aplicada aos medicamentos para os serviços de saúde e seu impacto sobre o bem-estar da sociedade (ISPOR, 2009; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013). Um dos tipos de estudos farmacoeconômicos é o de custo-utilidade, que relaciona a quantidade e qualidade de vida por meio do conceito de utilidade com o custo do tratamento. Nestes estudos, a medida de utilidade mais utilizada nos é a de Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ), do inglês *quality-adjusted life-year* (QALY), índice que combina mortalidade e qualidade de vida relacionada à saúde. (SECOLI et al., 2005; ACURCIO; GUERRA JUNIOR, 2013).

O estudo farmacoeconômico mais atual (CARLOS et al., 2012) considerou uma perspectiva do governo mexicano e concluiu que a gabapentina foi dominante, isto é, com um melhor perfil de custo-utilidade. Entretanto, não foi incluído outro antidepressivo na comparação além da duloxetina. A inclusão dos antidepressivos tricíclicos, comumente empregados na dor neuropática, poderia ajudar a compreender melhor se a gabapentina é, de fato, a opção terapêutica com melhor perfil de custo-utilidade.

O'Connor, Noyes e Holloway (2008) fizeram um estudo de custo-utilidade considerando a realidade estadunidense, sob a perspectiva de um terceiro pagador, o plano de saúde *Medicare*. Nesse estudo, a desipramina (antidepressivo tricíclico, da mesma classe que a amitriptilina) foi considerada a melhor opção. Deve-se ressaltar que não houve padronização das doses empregadas nos estudos incluídos, além de ter sido observado que a dose de gabapentina estava acima daquela recomendada pela OMS (OMS, 2015) e do PCDT para Dor Crônica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Os resultados farmacoeconômicos supracitados, que possibilitariam uma compreensão mais aprofundada dos custos, utilidade e segurança do tratamento, não apresentaram resultados semelhantes em relação a melhor opção medicamentosa para essa situação clínica. Embora sejam estudos de autores distintos sobre realidades diferentes (México x Estados Unidos – perspectiva pública x terceiro pagador), seria um indicativo de robustez se um medicamento apresentasse melhor custo-utilidade em ambas as situações. Nessa condição hipotética, poderia haver indicação que a duloxetina seria custo-efetiva para a realidade da saúde pública brasileira. Contudo, para que sejam tomadas conclusões adequadas a respeito dos aspectos farmacoeconômicos, é importante que haja pesquisas sobre a realidade nacional com perspectivas do setor público brasileiro, o que não foi encontrado nas buscas em bases de dados.

Considerando o exposto, devido à falta de evidência que demonstrem a superioridade da duloxetina frente a outros fármacos em relação à eficácia, segurança ou custo-utilidade, recomenda-se fracamente o uso de duloxetina, nos casos em que há falha terapêutica ao uso da amitriptilina e gabapentina, duas alternativas disponíveis no SUS. Quanto à trazodona, devido à escassez de estudos de boa qualidade que possibilitem uma maior compreensão sobre eficácia, segurança ou análise farmacoeconômica, a recomendação é forte contra o seu uso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACURCIO, F. A.; GUERRA JÚNIOR, A. A. Aspectos conceituais e abordagens metodológicas em farmacoeconomia. In: ACURCIO, FA. (Org.). **Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013.

ASLAM, A.; SINGH, J.; RAJBHANDARI, S. Pathogenesis of painful diabetic neuropathy. **Pain Res. Treat.**, New York, v. 2014, n. ?, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4026988/>>. Acesso em: 23 jun. 2014.

ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. **Eur. J. Neurol.**, v. 17, n. 9, p. 1113-1123, 2010.

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**. v. 9, n. 8, p. 807-819, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1083, de 2 de outubro de 2012. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>. Acesso em: 26 jun. 2014a.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos de referência. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/95e50000436f3838ba7bfac9763a17cb/LISTA++A+DE+MED+REFER%C3%8ANCIA+17-03-2014.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 26 jun. 2014b.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Definição de medicamentos de referência. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>>. Acesso em: 22 jul. 2014c.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Lists+de+Precos+de+Medicamentos+03>. Acesso em: 10 de jul. 2014d.

BRIL, V. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. **Neurology**, v.76, n.20, p.1758-1765, 2011.

BOUHASSIRA, D.; LETANOUX M.; HARTEMANN, A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. **Plos One**, v. 8, n. 9, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772849/>>. Acesso em: 23 jun. 2014.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012, 2080 p.

BUEHLER, A. M. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 21, n. 2, p. 219-225, 2009.

BYMASTER, F.P. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. **Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 871–80, 2001.

BYMASTER, F.P. et al. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 12, p. 1475–93, 2005.

CANTARELLI, M. G.; MARCOLIN, M. A. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 33, n. 6, p. 329-336, 2006.

CARLOS, F. et al. Economic evaluation of duloxetine as a first-line treatment for painful diabetic peripheral neuropathy in Mexico. **Journal of Medical Economics**, v. 15, n. 2, p. 233–244, 2012.

CLEMENT, F.; HARRIS, A.; JING LI, J.; YONG, K.; LEE, K.; MANNIS, B.J. Using Effectiveness and Cost-effectiveness to Make Drug Coverage Decisions A Comparison of Britain, Australia, and Canada. **JAMA**. v. 302, p.1437-1443, 2011.

CYMBALTA. Bula de medicamento. São Paulo. Laboratorios ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Disponível em: <[https://www.lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula\\_Cymbalta\\_Pac\\_CDS22FEB2012.pdf](https://www.lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula_Cymbalta_Pac_CDS22FEB2012.pdf)>. Acesso em: 23 jun. 2014.

DAVIES, M. et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 7, p. 1518-1522, 2006.

DONAREN. Bula de medicamento. São Paulo. Laboratorios ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Disponível em: <http://www.bulas.med.br/bula/5135/donaren.htm>. Acesso em 23 de junho de 2014.

EMA. European Medicines Agency. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/>>. Acesso em: 10 jul. 2014.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>>. Acesso em 16 jul. 2014.

GAGLIARDI, A. R. T. Neuropatia diabética periférica. **J Vasc Br**, v. 2, n. 1, p. 67-74, 2003.

GAHIMER J. et al. A retrospective polled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. **Current Medical Research Opinion**, v. 23, n. 1, p. 175–84, 2007.

GUYATT, G. et al. Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. **BMJ**, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008.

ISKEDJIAN, M., et al. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis

and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.

ISPOR – INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCHS. Custos em saúde, qualidade e desfechos: o livro de termos da ISPOR. São Paulo, Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos – Ispor Brasil. 2009.

JACOVIDES, A. et al. An epidemiological study to assess the prevalence of diabetic peripheral neuropathic pain among adults with diabetes attending private and institutional outpatient clinics in South Africa. **Journal of International Medical Research**, v. ?, n. ?, 2014. Disponível em: <<http://imr.sagepub.com/content/early/2014/06/02/0300060514525759.long>>. Acesso em: 22 jun. 2014.

LIU-SEIFERT, H. et al. A closer look at the baseline-observation-carried-forward (BOFC). **Patient Preference and Adherence**, v. 2010, n. 4, p. 11–16, 2010.

LUNN, M. P. T., HUGHES, R. A. C., WIFFEN, P. J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, art. n. CD007115, 121 p., 2014.

MARIAPPAN P. et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, 2005.

MÁRQUEZ, J. O. Neuropatia Periférica Diabética Dolorosa: uma nova abordagem terapêutica. **Rev. neurociênc.**, v. 14, n. 3, p.166-168, 2006.

MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 4, p. 299-308, 2011.

MICROMEDEX 2.0: banco de dados. Informações sobre trazodona. Disponível em: <[http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/3C9458/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/771559/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=trazodone](http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/3C9458/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/771559/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=trazodone)>. Acesso em: 26 jun. 2014.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [NICE clinical guideline 173]. 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes [NICE clinical guideline 87]. 2014.

NOSE M. et al. for the Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.2. [DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2] 2007

O'CONNOR, A.B., NOYES, K., HOLLOWAY, G. A cost-utility comparison of four first-line medications in painful diabetic neuropathy. **Pharmacoeconomics.**, v. 26, n. 12, p. 1045-1064, 2008.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Classificação anatômica, terapêutica e química dos medicamentos e as Doses Diárias Definidas. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acessado em 30 de julho de 2015.

PERAHIA, D. G. et al. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: analgesic or antidepressant effect? **International Clinical Psychopharmacology**, v. 21, n. 6, p. 311–7, 2006.

QUILICI, S. et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. **BMC Neurology**, v. 9, n. 6, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663537/>>. Acesso em: 25 jul. 2014.

RUDROJU, N. et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. **Pain Physician**, v. ?, n. 16, p. E705-E714, 2013.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. 365 p.

SCHEFFEL, R. S et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melito do tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.

SCHESTATSKY, P.; NASCIMENTO, O. J. M. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, n. 3A, p. 741-749, 2009.

SCHMID, H. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 2, Mar. 2007.

SECOLI, S. R. et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.10, suppl. 0, p. 287-296, 2005.

SOUZA, L. A. F. et al. Epidemiologia e qualidade de vida em indivíduos com neuropatia diabética dolorosa: uma revisão bibliográfica. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet], v.12, n.4, p.746-52, 2010.

TELES, J. S.; FUKUDA, E. Y.; FEDER, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **Einstein**, v. 10, n. 1, p. 110-115, 2012.

TGA. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/>>. Acesso em: 17 jul. 2014.

WALLEY, T.; HAYCOX, A.; BOLAND, A. (Ed.). **Pharmacoeconomics**. Edinburgh. London: Churchill Livingstone, 2004, 203p.

WILSON, R. C. The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. **J. Am. Podiatr. Med. Assoc.**, v. 89, n. 9, p. 468-471, 1999.

WONG, M.; CHUNG, J. W. Y.; WONG, T. K. S. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. **BMJ**, v. 335, n. 7610, p. 87-90, 2007.

WOOLF, C. J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. **Life Sci.**, v. 74, p.2605–2610, 2004.

ZIEGLER, S. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? **Diabetes Care**, v. 32, suppl. 2, p. S414-S419, 2009.

## ANEXO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2