

USO DE ANTIDEPRESSIVOS E ANTICONVULSIVANTES NO TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO

ANTIDEPRESSANTS AND ANTICONVULSANTS USE IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY: A REVIEW

Rudinei Ribeiro¹
Andresa Heemann Betti²

RESUMO

Este trabalho tem por objetivo revisar a eficácia de antidepressivos e anticonvulsivantes na neuropatia diabética e estratificá-los. Foi realizada uma revisão de artigos publicados de 2000 a 2015 nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Portal de Periódicos Capes e Scielo. Entre os 34 estudos clínicos revisados, 44,18% estudaram o uso de anticonvulsivantes, 32,35% compararam a eficácia de antidepressivos com anticonvulsivantes e 23,52% estudaram o uso de antidepressivos. Estudos com anticonvulsivantes foram os mais numerosos, reduzindo a dor em 86,67%. Os antidepressivos, apesar do menor número de estudos, demonstraram eficácia no tratamento em 100%. Os estudos com antidepressivos e anticonvulsivantes apontam para uma eficácia semelhante.

Palavras-chave: Dor crônica. Neuropatia diabética. Antidepressivos. Anticonvulsivantes.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the efficacy of antidepressants and anticonvulsants in the treatment of diabetic neuropathy and classify these studies. It was reviewed studies published from 2000 to 2015 in PubMed, ScienceDirect, Portal de Periódicos Capes and Scielo. Thirty-four clinical studies were revised: 44.18% of anticonvulsants, 32.35% compared the efficacy of antidepressants with anticonvulsants and 23.52% of antidepressants. Studies of anticonvulsants were the most numerous, reducing pain in 86.67%. Antidepressants showed fewer studies but demonstrated efficacy in 100% of them. The studies comparing the effectiveness of antidepressants and anticonvulsants in the treatment of chronic pain points to a similar efficacy.

Keywords: Chronic pain. Diabetic neuropathy. Antidepressants. Anticonvulsants.

1 INTRODUÇÃO

A neuropatia diabética é uma modalidade da dor neuropática, comum em indivíduos com diabetes, que afeta mundialmente 90% dos 382 milhões de diabéticos, representando um problema

¹ Pontifícia Universidade Católica do Paraná. E-mail: rudifarm76@hotmail.com.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul. E-mail: andresa@feevale.br.

de saúde mundial (SAID, 2007; SHREIBER et al., 2015). Entre as classes farmacológicas indicadas para o tratamento da dor neuropática, destacam-se os anticonvulsivantes, classe de fármacos de primeira escolha na terapia medicamentosa no alívio ou diminuição sintomática da dor (SHUNG & GODDARD, 2014). Da mesma forma, são usados antidepressivos tricíclicos, primeira classe farmacológica a demonstrar eficácia no tratamento da dor neuropática em ensaios clínicos, e inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (DELI et al., 2013; ZIEGLER & FONSECA, 2015; JAVED et al., 2015; SHREIBER et al., 2015).

Por se tratar de uma experiência sensorial e emocional, a mensuração da dor é feita com o auxílio de escalas. A escala visual analógica (EVA) representa o melhor parâmetro para avaliar a intensidade da dor. O paciente assinala a intensidade dos seus sintomas na escala que compreende de 0 a 10, sendo zero ausência de dor, e 10, dor insuportável (MS, 2012). O Inventário Breve de Dor (*Brief Pain Inventory* - BPI) é um instrumento multidimensional, que faz uso de uma escala de 0 a 10 para quantificar a intensidade, interferência da dor na habilidade para caminhar, atividades diárias do paciente, trabalho, atividades sociais, sono e humor. A dor avaliada pelo paciente é aquela presenciada no momento do questionário, sendo a mais intensa e a menos intensa obtida pela média de escores de dor nas últimas 24 horas (MARTINEZ et al., 2011). Nesta escala, 0 representa ausência de dor, 1 a 3 dor leve, 4 a 6 dor moderada, 7 a 9 dor intensa e 10, dor insuportável (MOSCA et al., 2013).

Dentro desse contexto, o objetivo deste trabalho foi revisar os fármacos antidepressivos e anticonvulsivantes usados clinicamente no tratamento da neuropatia diabética e estratificar esses estudos, a fim de verificar se dados da literatura apontam para uma maior eficácia de alguma dessas classes terapêuticas estudadas.

2 MÉTODOS

Revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Portal de Periódicos Capes e Scielo. Foram incluídos no estudo artigos de revisão, metanálises e artigos originais de estudos clínicos, publicados no período de 2000 a 2015, disponíveis na íntegra e com livre acesso, bem como livros científicos da área. As palavras-chave usadas para busca foram dor crônica, dor neuropática, neuropatia diabética, antidepressivos e anticonvulsivantes, bem como suas associações e seus correspondentes para Inglês e Espanhol.

3 RESULTADOS

Este trabalho revisou os fármacos antidepressivos e anticonvulsivantes usados no tratamento da neuropatia diabética, avaliando um total de 34 estudos clínicos disponíveis na literatura científica. Deste total, 44,18% (15 estudos) dos trabalhos estudaram o uso de anticonvulsivantes (Quadro 1), 32,35% (11 estudos) compararam antidepressivos com anticonvulsivantes (Quadro 2) e 23,52% (8 estudos) estudaram o uso de antidepressivos (Quadro 3).

(continua)

Estudos científicos**A) Fármaco: pregabalina**

ROSENSTOCK et al., 2004: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 8 semanas, 76 pacientes receberam pregabalina 300 mg/dia e 70 receberam placebo. Escores iniciais: 6,5 (pregabalina) e 6,0 (placebo). Escores finais: 3,99 ($P < 0,01$ vs. placebo) e 5,46 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor significativamente quando comparada ao placebo (Covariância ANCOVA).

FREYNHAGEN et al., 2005: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 141 pacientes receberam pregabalina em doses crescentes de 150-600 mg/dia, 132 receberam pregabalina 600 mg/dia e 65 receberam placebo. Escores iniciais: 6,7 (pregabalina 150-600 mg/dia), 6,7 (pregabalina 600 mg/dia) e 6,6 (placebo). Escores finais: 3,8 ($P < 0,01$ vs. placebo), 3,2 ($P < 0,01$ vs. placebo) e 5,0 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu significativamente a dor em ambas as dosagens quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).

RICHTER et al., 2005: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 6 semanas, 79 pacientes receberam pregabalina 150 mg/dia, 82 receberam pregabalina 600 mg/dia e 85 receberam placebo. Escores iniciais: 6,5 (pregabalina 150 mg/dia), 6,7 (pregabalina 600 mg/dia) e 6,9 (placebo). Escores finais: 4,9 ($P = 0,1763$ vs. placebo), 4,3 ($P = 0,002$ vs. placebo) e 5,8 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor significativamente apenas na dose de 600 mg/dia quando comparada ao placebo (Covariância ANCOVA).

AREZZO et al., 2008: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparado ao placebo (escala EVA). Estudo de 13 semanas, 82 pacientes receberam pregabalina 600 mg/dia e 85 receberam placebo. Escores iniciais: 6,28 (pregabalina 600 mg/dia) e 6,58 (placebo). Escores finais: 4,08 ($P < 0,01$ vs. placebo) e 6,06 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor significativamente quando comparada ao placebo (Covariância ANCOVA).

TOLLE et al., 2008: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas com 395 pacientes. 99 pacientes receberam 150 mg/dia de pregabalina, 99 pacientes receberam 300 mg/dia e 101 pacientes, 600 mg/dia, e 96 receberam placebo. Escores iniciais: 6,2 (pregabalina 150 mg/dia), 6,4 (pregabalina 300 mg/dia), 6,6 (pregabalina 600 mg/dia) e 6,4 (placebo). Escores finais: 4,1 ($P = 0,4480$ vs. placebo), 4,3 ($P = 0,6364$ vs. placebo), 3,6 ($P = 0,006$ vs. placebo) e 4,5 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor de forma significativa apenas na maior dose quando comparada ao placebo (Covariância ANCOVA).

MOON et al., 2010: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 10 semanas, 162 pacientes receberam pregabalina em doses crescentes de 150-600 mg/dia e 78 receberam placebo. Escores iniciais: 6,28 (pregabalina) e 6,31 (placebo). Escores finais: 4,61 ($P = 0,049$ vs. placebo) e 5,17 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu significativamente a dor quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).

GUAN et al., 2011: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 8 semanas, 207 pacientes receberam pregabalina em doses crescentes de 150-600 mg/dia e 102 receberam placebo. Escores iniciais: 6,3 (pregabalina) e 6,4 (placebo). Escores finais: 3,7 ($P = 0,012$ vs. placebo) e 4,3 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor significativamente quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).

SATOH et al., 2011a: Avaliou a dor em pacientes que receberam pregabalina (escala EVA). Estudo de 52 semanas, 123 pacientes receberam pregabalina em doses crescentes de 150-600 mg/dia. Escore inicial: 5,7; escore final: 2,74. Este estudo não realizou análise estatística.

SATOH et al., 2011b: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 14 semanas, 136 pacientes receberam pregabalina 300 mg/dia, 45 receberam pregabalina 600 mg/dia e 136 receberam placebo. Escores iniciais: 5,9 (pregabalina 300 mg/dia), 6,1 (pregabalina 600 mg/dia) e 6,0 (placebo). Escores finais: 4,3, ($P < 0,05$ vs. placebo), 4,1 ($P < 0,01$ vs. placebo) e 4,8 ($P > 0,05$). Pregabalina reduziu a dor significativamente em ambas as dosagens quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).

B) Fármaco: gabapentina

KO et al., 2010: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam gabapentina e tramadol/acetoaminofeno (escala EVA). Estudo de 6 semanas, 84 pacientes receberam gabapentina em doses crescentes de 300-1200 mg/dia, 79 receberam combinação de tramadol 37,5 mg/dia e acetoaminofeno 325 mg/dia nas primeiras 2 semanas, após a dose de tramadol foi de 112,5 mg/dia e acetoaminofeno 975 mg/dia. Escores iniciais: 6,30 (gabapentina) e 6,68 (tramadol/acetoaminofeno). Escores finais: 3,60 ($P = 0,082$ vs. controle, $P < 0,001$ vs. escore inicial) e 3,59 ($P < 0,001$ vs. escore inicial). Gabapentina e grupo controle tramadol/acetoaminofeno reduziram a dor de forma significativa quando comparados aos seus escores iniciais, não houve diferença significativa entre gabapentina e grupo controle (Student t-test).

COWLES et al., 2012: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam gabapentina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 4 semanas, 46 pacientes receberam gabapentina 3000 mg uma vez ao dia, 50 receberam gabapentina 1200 mg pela manhã e 1800 mg à noite e 51 receberam placebo. Escores iniciais: 6,71 (gabapentina 3000 mg/dia), 6,44 (gabapentina 1200+1800 mg/dia) e 6,74 (placebo). Escores finais: 3,91 ($P = 0,01$ vs. placebo), 4,44 ($P = 0,114$ vs. placebo) e 5,34 ($P > 0,05$). A gabapentina reduziu significativamente a dor na dose de 3000 mg/dia quando comparada ao placebo (ANOVA).

Quadro 1 - Estudos científicos avaliando o uso de anticonvulsivantes na neuropatia diabética

Fonte: Elaboração dos autores

(conclusão)

C) Fármaco: valproato de sódio

KOCHAR et al., 2004: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam valproato de sódio comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 22 participantes receberam valproato de sódio 500 mg/dia e 21 receberam placebo. Escores iniciais: 6,0 (valproato de sódio) e 5,71 (placebo). Escores finais: 3,0 ($P<0,001$ vs. placebo) e 6,0 ($P>0,05$). Valproato de sódio reduziu significativamente a dor quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).

D) Fármaco: topiramato

DONOFRIO et al., 2005: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam topiramato comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 26 semanas, 87 pacientes receberam placebo e 118 receberam topiramato em doses crescentes de 25-600 mg/dia. Escores iniciais: 6,76 (topiramato) e 6,6 (placebo). Escores finais: 2,18 ($P=0,057$ vs. placebo, $P<0,001$ vs. escore inicial) e 2,61 ($P<0,001$ vs. escore inicial). Não houve diferença significativa entre fármaco e placebo (Student t-test).

E) Fármaco: carbamazepina

SAEED et al., 2014: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam carbamazepina (escala BPI). Estudo de 12 semanas, 500 pacientes receberam doses crescentes de carbamazepina de 100-800 mg/dia. Escore inicial: 5,8; escore final: 3,7 ($P<0,001$ vs. escore inicial). Carbamazepina reduziu significativamente a dor quando comparado ao seu escore inicial (Student t-test).

F) Fármacos: pregabalina *versus* carbamazepina

PATEL et al., 2014: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam carbamazepina, pregabalina e ácido alfa-lipóico (escala EVA). Estudo de 24 semanas, 33 participantes receberam carbamazepina, 32 receberam pregabalina e 31 receberam ácido alfa-lipóico. Ao final do estudo, os 32 pacientes que receberam pregabalina estavam com ausência de dor, escore 0 na escala ($P<0,01$ vs. escore final); no grupo que recebeu carbamazepina, 28 relataram ausência de dor, 4 com escore 2 e 1 com escore 4 ($P<0,05$ vs. escore final). Os que receberam ácido alfa-lipóico, 29 apresentaram ausência de dor e 2 escore 2 ($P<0,05$ vs. escore final). Ambos os fármacos reduziram a dor significativamente, quando comparado ao escore inicial; porém, pregabalina foi superior aos demais (Teste exato de Fisher).

Quadro 1 - Estudos científicos avaliando o uso de anticonvulsivantes na neuropatia diabética
Fonte: Elaboração dos autores

O Quadro 2 aborda os estudos científicos que compararam a eficácia de antidepressivos com a de anticonvulsivantes na neuropatia diabética.

(continua)

Estudos científicos**A) Fármaco:** duloxetine *versus* pregabalina *versus* gabapentina

DEVI et al., 2012: Avaliou os níveis de dor em pacientes com gabapentina, pregabalina e duloxetine (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 50 pacientes receberam doses crescentes de gabapentina 300-1800 mg/dia, 52 receberam doses crescentes de pregabalina 75-300 mg/dia e 50 receberam doses crescentes de duloxetine 20-120 mg/dia. Escores iniciais: 6,0 (gabapentina), 6,5 (pregabalina) e 5,5 (duloxetine). Escores finais: 4,5 ($P<0,05$ vs. escore inicial), 3,0 ($P<0,05$ vs. escore inicial) e 4,0 ($P<0,05$ vs. escore inicial). Ambos os fármacos reduziram a dor de forma significativa quando comparados ao escore inicial (Covariância ANCOVA).

TANENBERG et al., 2011: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina, duloxetine e terapia combinada duloxetine/gabapentina (escala EVA). Estudo de 12 semanas, com 407 pacientes com resposta inadequada à gabapentina. 134 pacientes receberam pregabalina 300 mg/dia, 135 receberam duloxetine 60 mg/dia e gabapentina 900 mg/dia e 138 receberam duloxetine 60 mg/dia. Escores iniciais: 5,6 (pregabalina), 5,7 (duloxetine/gabapentina) e 5,7 (duloxetine). Escores finais: 3,0 ($P<0,05$ vs. escore inicial), 2,8 ($P<0,05$ vs. escore inicial) e 2,6 ($P<0,05$ vs. escore inicial). Ambos os fármacos, bem como sua combinação, reduziram a dor de forma significativa quando comparado aos seus escores iniciais (Teste exato de Fisher).

TANENBERG et al., 2014: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina, duloxetine e duloxetine/gabapentina (escala EVA). 79 pacientes participaram de um estudo de 12 semanas, 30 pacientes receberam pregabalina 300 mg/dia, 26 receberam duloxetine 60 mg/dia e 23 receberam duloxetine 60 mg/dia e gabapentina 900 mg/dia. Escores iniciais: 5,7 (pregabalina), 5,6 (duloxetine) e 5,7 (duloxetine/gabapentina). Escores finais: 3,6 ($P<0,05$ vs. escore inicial), 2,8 ($P=0,031$ vs. pregabalina) e 3,3 ($P=0,05$ vs. pregabalina). Ambos os fármacos reduziram a dor significativamente; porém, duloxetine foi superior à pregabalina (Teste exato de Fisher).

Quadro 2 - Estudos científicos sobre o uso de antidepressivos versus anticonvulsivantes na neuropatia diabética
Fonte: Elaboração dos autores

(conclusão)

AXELERAD e AXELERAD, 2015: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam gabapentina, pregabalina, duloxetina e sertralina (escala EVA). Estudo de 24 semanas, 7 pacientes receberam gabapentina em doses crescentes de 1200-2400 mg/dia, 7 receberam pregabalina em doses crescentes de 150-300 mg/dia, 7 receberam duloxetina em doses crescentes de 30-60 mg/dia e 7 receberam sertralina em doses crescentes de 50-100 mg/dia. Escores iniciais: 6,14 (gabapentina), 8,0 (pregabalina), 8,7 (duloxetina) e 6,57 (sertralina). Escores finais: 5,86, 3,43, 2,29 e 5,7. A redução da dor foi de 13,08% sertralina, 14% gabapentina, 57,25% pregabalina e 73,83% duloxetina; entretanto, não foi realizada análise estatística.

B) Fármaco: amitriptilina *versus* gabapentina

DALLOCCHIO et al., 2000: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam gabapentina e amitriptilina (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 13 pacientes receberam gabapentina em doses crescentes de 400-2400 mg/dia e 12 receberam amitriptilina em doses crescentes de 10-90 mg/dia. Escores iniciais: 2,9 (gabapentina) e 2,8 (amitriptilina). Escores finais: 1,9 (P<0,01 vs. escore final e P=0,026 vs. amitriptilina) e 1,3 (P<0,01 vs. escore final). Ambos os fármacos reduziram a dor significativamente, porém a gabapentina foi superior a amitriptilina (Teste exato de Fisher).

C) Fármaco: venlafaxina *versus* carbamazepina

TIAN et al., 2006: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam venlafaxina e carbamazepina (escala EVA). Estudo de 2 semanas, 66 pacientes receberam venlafaxina 25 mg 2 vezes ao dia juntamente com placebo, outro grupo com 66 pacientes recebeu carbamazepina 100 mg 2 vezes ao dia juntamente com placebo. Escores iniciais: 6,79 (venlafaxina) e 6,72 (carbamazepina). Escores finais: 2,2 (P<0,05 vs. carbamazepina) e 3,5 (P=0,003 vs. escore inicial). Ambos os fármacos reduziram significativamente a dor e venlafaxina foi superior a carbamazepina (Student t-test).

D) Fármaco: amitriptilina *versus* pregabalina

BANSAL et al., 2009: Avaliou a dor em pacientes que receberam amitriptilina e pregabalina (escala EVA). Estudo de 5 semanas com 51 pacientes que receberam amitriptilina nas dosagens crescentes de 10 – 50 mg durante a noite, após receberam placebo pelo período de 3 semanas. Depois de receberem placebo, receberam pregabalina em doses crescentes de 75-300 mg 2 vezes ao dia. Escores iniciais: 7,0 (pregabalina) e 7,0 (amitriptilina). Escores finais: 4,0 (P<0,05 vs. escore inicial) e 4,2 (P<0,05 vs. escore inicial). Ambos os fármacos reduziram a dor de forma significativa (Teste exato de Wilcoxon).

E) Fármaco: gabapentina *versus* venlafaxina

EARDLEY e TOTH 2010: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam venlafaxina e gabapentina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 24 semanas, um grupo com 109 pacientes, 43 receberam venlafaxina na dose média de 220 mg/dia e 52 gabapentina em média 2400 mg/dia. Outro grupo com 109 pacientes, 45 pacientes receberam venlafaxina em média 220 mg/dia e 64 receberam em média 1900 mg/dia de gabapentina. O grupo com 29 participantes recebeu placebo. Escores iniciais: 4,6 (venlafaxina 220 mg/dia), 5,2 (gabapentina 2400 mg/dia), 5,2 (venlafaxina 220 mg/dia), 4,9 (gabapentina 1900 mg/dia) e 5,4 (placebo). Escores finais: 2,7 (P<0,05 vs. placebo), 3,8 (P<0,05 vs. placebo), 3,2 (P< 0,05 vs. placebo), 3,3 (P<0,05 vs. placebo) e 5,7 (P>0,05). Venlafaxina e gabapentina reduziram significativamente a dor quando comparado ao placebo (ANOVA).

F) Fármaco: amitriptilina *versus* duloxetina *versus* pregabalina

BOYLE et al., 2012: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam pregabalina, duloxetina e amitriptilina (escala EVA). Estudo de 4 semanas, 27 pacientes receberam pregabalina 600 mg/dia, 28 receberam duloxetina em doses crescentes 60-120 mg/dia e 28 receberam amitriptilina nas doses crescentes de 50-75 mg/dia. Todos grupos receberam inicialmente placebo por 8 dias antes de serem tratados com fármacos. Escores iniciais: 5,6 (pregabalina 600 mg/dia), 7,7 (duloxetina 60-120 mg/dia) e 9,8 (amitriptilina 50-75 mg/dia). Escores finais: 4,4 (P<0,05 vs. escore inicial), 4,4 (P<0,0001 vs. escore inicial) e 7,9 (P<0,01 vs. escore inicial). Os fármacos reduziram a dor significativamente quando comparados ao escore inicial (Covariância ANCOVA).

G) Fármaco: duloxetina *versus* pregabalina

TESFAYE et al., 2013: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina, pregabalina e terapia combinada duloxetina/pregabalina (escala BPI). Em um estudo de 8 semanas, 403 pacientes receberam pregabalina 300 mg/dia e 401 receberam duloxetina 60 mg/dia. Ao término das 8 semanas, restaram 343 pacientes que foram divididos em dois grupos e tratados por mais 8 semanas. De um total de 149 pacientes, 74 receberam duloxetina 120 mg/dia e 75 receberam terapia combinada de duloxetina 60 mg/dia e pregabalina 300 mg/dia. Outro grupo com 194 pacientes, 99 receberam pregabalina 600 mg/dia e 95 receberam terapia combinada com duloxetina 60 mg/dia e pregabalina 300 mg/dia. Escores iniciais: 6,0 (duloxetina), 6,0 (pregabalina) e 5,4 (duloxetina/pregabalina). Escores finais: 3,7 (P<0,01 vs. pregabalina), 4,1 (P<0,05 vs. escore inicial) e 3,05 (P< 0,001 vs. pregabalina e P =0,843 vs. pregabalina). Ambos os fármacos reduziram a dor significativamente; porém, duloxetina e a combinação duloxetina/pregabalina foram superiores à pregabalina (Teste de Cochran-Mantel-Haenszel).

H) Fármaco: pregabalina *versus* carbamazepina *versus* venlafaxina

RAZAZIAN et al., 2014: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam venlafaxina, pregabalina e carbamazepina (escala EVA). Estudo de 5 semanas, 86 pacientes receberam venlafaxina 150 mg/dia, 86 participantes receberam pregabalina 150 mg/dia e 85 receberam carbamazepina 400 mg/dia. Escores iniciais: 7,45 (carbamazepina), 8,23 (pregabalina) e 7,45 (venlafaxina). Escores finais: 3,96 (P=0,0001 vs. escore inicial, P>0,09 vs. venlafaxina), 3,34 (P=0,0001 vs. carbamazepina e venlafaxina) e 4,66 (P=0,0001 vs. escore inicial). Ambos os fármacos reduziram a dor significativamente, porém a pregabalina foi superior aos demais fármacos (Covariância ANCOVA).

Quadro 2 - Estudos científicos sobre o uso de antidepressivos *versus* anticonvulsivantes na neuropatia diabética
Fonte: Elaboração dos autores

Por fim, no Quadro 3, são revisados os estudos científicos abordando o uso de antidepressivos na neuropatia diabética.

Estudos científicos
<p>A) Fármaco: duloxetina</p> <p>YASUDA et al., 2011: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 86 pacientes receberam duloxetina 40 mg/dia, 86 receberam duloxetina 60 mg/dia e 167 receberam placebo. Escores iniciais: 5,79 (duloxetina 40 mg), 5,76 (duloxetina 60 mg) e 5,78 (placebo). Escores finais: 3,38 (P<0,0001 vs. placebo), 3,23 (P<0,0001 vs. placebo) e 4,17 (P>0,05). Duloxetina diminuiu significativamente a dor em ambas as doses, quando comparada ao placebo (Student t-test).</p> <p>RASKIN et al., 2005: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 116 pacientes receberam duloxetina 60 mg 1 vez ao dia, 116 receberam duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia e 116 receberam placebo. Escores iniciais: 5,5 (duloxetina 60 mg 1 vez ao dia), 5,7 (duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia) e 5,5 (placebo). Escores finais: 2,85 (P<0,01 vs. placebo), 3,08 (P<0,01 vs. placebo) e 3,88 (P>0,05). Duloxetina reduziu a dor de forma significativa em ambas as doses, quando comparado ao placebo (ANCOVA).</p> <p>WERNICKE et al., 2006: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala BPI). Estudo de 12 semanas, 114 pacientes receberam duloxetina 60 mg 1 vez ao dia, 112 receberam duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia e 108 receberam placebo. Escores iniciais: 6,1 (duloxetina 60 mg 1 vez ao dia), 6,2 (duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia) e 5,9 (placebo). Escores finais: 3,44 (P<0,001 vs. placebo), 3,15 (P<0,001 vs. placebo) e 4,42 (P>0,05). Duloxetina reduziu significativamente a dor em ambas as doses, quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).</p> <p>RASKIN et al., 2006: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala EVA). Estudo de 12 semanas, 116 pacientes receberam duloxetina 60 mg 1 vez ao dia, 116 receberam duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia e 116 receberam placebo. Escores iniciais: 5,5 (duloxetina 60 mg 1 vez ao dia), 5,7 (duloxetina 60 mg 2 vezes ao dia) e 5,5 (placebo). Escores finais: 2,85 (P<0,01 vs. placebo), 3,08 (P<0,01 vs. placebo) e 3,88 (P>0,05). Duloxetina reduziu a dor de forma significativa em ambas as doses, quando comparado ao placebo (Covariância, ANCOVA).</p> <p>GU et al., 2015: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala BPI). Estudo de 12 semanas, 203 pacientes receberam duloxetina 60 mg/dia e 202 receberam placebo. Escores iniciais: 6,0 (duloxetina 60 mg/dia) e 5,9 (placebo). Escores finais: 3,3 (P=0,030 vs. placebo) e 3,63 (P>0,05). Duloxetina reduziu significativamente a dor, quando comparada ao placebo (Covariância ANCOVA).</p> <p>GOLDSTEIN et al., 2005: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina comparando ao placebo (escala BPI). Estudo de 12 semanas, 115 pacientes receberam duloxetina 20 mg/dia, 114 receberam duloxetina 60 mg/dia, 113 receberam duloxetina 120 mg/dia e 115 receberam placebo. Escores iniciais: 5,9 (duloxetina 20 mg/dia), 6,0 (duloxetina 60 mg/dia), 5,9 (duloxetina 120 mg/dia) e 5,8 (placebo). Escores finais: 3,65 (P>0,05 vs. placebo), 3,19 (P<0,05 vs. placebo), 2,83 (P<0,001 vs. placebo) e 3,76 (P>0,05 placebo). Duloxetina reduziu a dor significativamente nas doses de 60 e 120 mg/dia, mas não na menor dose (20 mg/dia), quando comparado ao placebo (Covariância ANCOVA).</p> <p>B) Fármaco: venlafaxina</p> <p>ROWBOTHAM et al., 2004: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam venlafaxina comparados ao placebo (escala EVA). Estudo de 6 semanas, 81 pacientes receberam venlafaxina 75 mg/dia, 82 receberam venlafaxina nas doses crescentes de 150-225 mg/dia e 81 receberam placebo. Escores iniciais: 6,99 (75 mg/dia), 6,73 (150 a 225 mg/dia) e 6,88 (placebo). Escores finais: 3,2 (P>0,05 vs. placebo), 2,8 (P<0,001 vs. placebo) e 3,5 (P>0,05). Venlafaxina reduziu significativamente a dor na dosagem de 150 a 225 mg/dia, quando comparado ao placebo (Teste exato de Fisher).</p> <p>C) Fármaco: amitriptilina versus duloxetina</p> <p>KAUR et al., 2011: Avaliou os níveis de dor em pacientes que receberam duloxetina e amitriptilina (escala EVA). Estudo de 6 semanas, 29 pacientes receberam amitriptilina 10-50 mg/dia e outros 29 receberam duloxetina 20-60 mg/dia. Ambos os grupos receberam placebo por 2 semanas. Escores iniciais: 7,8 (amitriptilina) e 8,0 (duloxetina). Escores finais: 5,2 (P<0,001 vs. escore inicial) e 5,0 (P<0,001 vs. escore inicial). Ambos os fármacos reduziram a dor de forma significativa (Student t-test).</p>

Quadro 3 - Estudos científicos sobre o uso de antidepressivos na neuropatia diabética
Fonte: elaborada pelos autores

4 DISCUSSÃO

Nos 10 estudos científicos que avaliaram a eficácia da pregabalina, a mesma reduziu de maneira significativa a dor quando comparada ao placebo em 8 deles (ROSENSTOCK et al., 2004; FREYNHAGEN et al., 2005; RICHTER et al., 2005; AREZZO et al., 2008; TOLLE et al., 2008; MOON et al., 2010; GUAN et al., 2011; SATOH et al., 2011), apresentou uma redução nos escores da dor em 1 estudo, porém, esse não foi conclusivo por não realizar análise estatística (SATOH et al., 2011), e apresentou eficácia superior à carbamazepina em outro estudo (PATEL et al., 2014). Gabapentina foi superior ao placebo em 1 estudo e reduziu significativamente a dor na dosagem de 3000 mg/dia (COWLES et al., 2012). Em outro, (KO et al., 2010), reduziu o escore da dor e não houve diferença significativa em relação ao controle positivo tramadol/acetaminofeno, reforçando sua eficácia. Valproato foi superior ao placebo e reduziu de maneira significativa a dor em 1 estudo (KOCHAR et al., 2004). Carbamazepina reduziu significativamente a dor em 1 estudo (SAEED et al., 2014); entretanto, no estudo de DONOFRIO et al. (2005), não houve diferença significativa entre topiramato e placebo.

Em 2 estudos científicos duloxetina, pregabalina e a combinação duloxetina/gabapentina reduziram a dor de forma significativa, e duloxetina foi superior à pregabalina (TANENBERG et al., 2011; TANENBERG et al., 2014). AXELERAD & AXELERAD (2015) também verificaram que duloxetina, pregabalina e gabapentina reduziram os escores da dor; porém, não foi realizada análise estatística para confirmação desses dados. DEVI et al. (2012) também demonstrou que esses fármacos reduziram significativamente a dor. BOYLE et al. (2012) avaliaram duloxetina, amitriptilina e pregabalina; todas reduziram a dor de forma significativa; porém, duloxetina foi superior aos demais fármacos. Outro estudo avaliou a monoterapia com duloxetina, pregabalina e a terapia combinada de duloxetina com pregabalina, mostrando a redução significativa da dor em ambos os casos (TESFAYE et al., 2013); entretanto, a terapia combinada e duloxetina mostraram-se superiores à pregabalina. Pregabalina, carbamazepina e venlafaxina reduziram a dor de forma significativa em 1 estudo (RAZAZIAN et al., 2014), sendo a pregabalina superior aos demais fármacos. Venlafaxina e carbamazepina reduziram a dor significativamente em outro estudo (TIAN et al., 2006), sendo a venlafaxina superior à carbamazepina. Ainda, pregabalina e amitriptilina reduziram a dor de forma significativa em 1 estudo (BANSAL et al., 2009), venlafaxina e gabapentina reduziram a dor quando comparados ao placebo (EARDLEY & TOTH, 2010), assim como gabapentina e amitriptilina (DALLOCCHIO et al., 2000), mas gabapentina foi superior à amitriptilina.

Em 5 estudos (GOLDSTEIN et al., 2005; RASKIN et al., 2005; WERNICKE et al., 2006; YASUDA et al., 2011; GU et al., 2015), duloxetina apresentou uma redução significativa nos escores da dor, sendo superior quando comparada ao placebo. Diminuiu a dor de forma significativa em 1 estudo (RASKIN et al., 2006) e apresentou redução significativa da dor juntamente com a amitriptilina (KAUR et al., 2011). Por fim, venlafaxina foi superior ao placebo e reduziu significativamente a dor (ROWBOTHAM et al., 2004).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticonvulsivantes demonstraram eficácia na redução da dor nos portadores de neuropatia diabética em 86,67% dos estudos clínicos revisados. Apesar dos antidepressivos estarem presentes em um menor número de estudos, também demonstraram eficácia no tratamento da neuropatia diabética em 100% dos estudos revisados. Por fim, os estudos que compararam a eficácia de antidepressivos e anticonvulsivantes no tratamento da dor crônica apontam para uma eficácia semelhante de ambas as classes terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- AREZZO, J. C. et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. **BMC Neurology**, New York, v. 8, n. 33, p. 1-13, set. 2008.
- AXELERAD, A. D. & AXELERAD, D. D. Comparative Evaluation of Pregabalin, Gabapentin, Sertraline and Duloxetine in Painful Diabetic Non Insulin-Dependent Neuropathy. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, Constanta, v. 191. p. 469-472, abr. 2015.
- BANSAL, D. et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. **Diabetic Medicine**, Chandigarh, v. 26, n. 10, p. 1019-1026, out. 2009.
- BOYLE, J. et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. **Diabetes Care**, Guildford, v. 35, n. 12, p. 2451-2458, dezembro 2012.
- COWLES, V. E. et al. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. **Diabetes Research and Clinical Practice**, San Antonio, v. 97, n. 3, p. 438-445, set. 2012.
- DALLOCCIO, C. et al. Gabapentin vs. Amitriptyline in Painful Diabetic Neuropathy: An Open-Label Pilot Study. **Journal of Pain and Symptom Management**, New York, v. 20, n. 4, p. 280-5, out. 2000.
- DELI, G. et al. Diabetic Neuropathies: Diagnosis and Management. **Neuroendocrinology**, Pécs, v. 98, n. 4, p. 267-280, jan. 2013.
- DEVI, P. et al. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine, and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. **Indian Journal of Pharmacology**, Bangalore, v. 44, n. 1, p. 51-56, jan./fev. 2012.
- DONOFRIO, P. D. et al. Safety and effectiveness of topiramate for the management of painful diabetic peripheral neuropathy in an open-label extension study. **Clinical Therapeutics**, Dallas, v. 27, n. 9, p. 1420-1431, set. 2005.
- EARDLEY, W. & TOTH, C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. **Journal of Pain Research**, Calgary, v. 3, p. 33-49, mar. 2010.
- FREYNHAGEN, R. et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. **Pain**, Dusseldorf, v. 115, p. 254-263, fev. 2005.

- GOLDSTEIN, D. J. et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. **Pain**, Indianapolis, v. 116, n. 1-2, p. 109-118, jul. 2005.
- GU, L. et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. Placebo. **International Journal of Clinical Practice**, Shanghai, v. 69, n. 9, p. 957-966, set. 2015.
- GUAN, Y. et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. **Clinical Therapeutics**, Beijing, v. 33, n. 2, p. 159-166, fev. 2011.
- JAVED, S. et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, Manchester, v. 6, n. 1, p. 15-28, ago. 2015.
- KAUR, H. et al. A Comparative Evaluation of Amitriptyline and Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy. A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. **Diabetes Care**, Chandigarh, v. 34, p. 818-822, jan. 2011.
- KO, S. H. et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. **Diabetic Medicine**, Seoul, v. 27, n. 9, p. 1033-1040, set. 2010.
- KOCHAR, D. K, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. **QJM**, Bikaner, v. 97, n. 1, p. 33-38, out. 2004.
- 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, enfermaria e urgência. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Sorocaba, v. 51, n. 4, p. 299-308, abr. 2011.
- MOON, D. E. et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Korean Patients With Peripheral Neuropathic Pain: A 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Study. **Therapeutics**, Seoul, v. 32, n. 14, p. 2370-2385, nov. 2010.
- MOSCA, L. M. et al. Dor óssea no hiperparatireoidismo secundário: impacto inicial da paratireoidectomia. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 190-193, out./nov./dez. 2013.
- PATEL, N. et al. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, Ahmedabad, v. 13, n. 62, p. 1-7, jan. 2014.
- MS - PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOR CRÔNICA. Portaria SAS/MS, n. 1083, out 2012. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html>. Acesso em: 07 jun. 2015.
- RASKIN, J. et al. A Double-Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine with Placebo in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. **Pain Medicine**, Indianápolis, v. 6, n. 5, p. 346-356, fev. 2005.
- RASKIN J. et al. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. **Pain Medicine**, Indianápolis, v. 7, n. 5, p. 373-385, set./out. 2006.
- RAZAZIAN, N. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy A randomized, double-blind trial. **Neurosciences**, Kerman-shah, v. 19, n. 3, p. 192-198, abr. 2014.
- RICHTER, R. W. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. **The Journal of Pain**, New York, v. 6, n. 4, p. 253-260, abr. 2005.
- ROSENSTOCK, J. et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. **Pain**, Dallas, v. 110, n. 3, p. 628-38, ago. 2004.

- ROWBOTHAM, M. C. et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. **Pain**, San Francisco, v. 110, p. 697–706, mai. 2004.
- SAEED, T. et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, open-label, multicenter study. **International Journal of General Medicine**, Karachi, v. 7, p. 339–343, jul. 2014.
- SAID, G. Diabetic neuropathy a review. **Nature Clinical Practice Neurology**, Paris, v. 3, n. 6, p. 331-340, jun. 2007.
- SATOH, J. et al. Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. **Journal of Diabetes Investigation**, Morioka, v. 2, n. 6, p. 457-463, nov. 2011a.
- SATOH, J. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetic Medicine**, Morioka, v. 28, n. 1, p. 109-116, jan. 2011b.
- SHREIBER, K. S. et al. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. **World Journal of Diabetes**, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 432-444, abr. 2015.
- SHUNG, S. A. & GODDARD, C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. **Annals of Palliative Medicine**, Perth, v. 3, n. 4, p. 263-275, out. 2014.
- TANENBERG, R. J. et al. Duloxetine, Pregabalin, and Duloxetine Plus Gabapentin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients With Inadequate Pain Response to Gabapentin: An Open-Label, Randomized, Noninferiority Comparison. **Mayo Clinic Proceedings**, Indianápolis, v. 86, n. 7, p. 615-624, jul. 2011.
- TANENBERG, R. J. et al. Duloxetine Compared with Pregabalin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients with Suboptimal Pain Response to Gabapentin and Treated with or without Antidepressants: A Post Hoc Analysis. **Pain Practice**, Greenville, v. 14, n. 7, p. 640-648, set. 2014.
- TESFAYE, S. et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. **Pain**, Sheffield, v. 154, n. 12, p. 2616–2625, mai. 2013.
- TIAN, H. et al. Effects of Venlafaxine and Carbamazepine for Painful Peripheral Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-blind and Doubledummy, Controlled Multi-center Trial. **Chinese Journal of Evidence-based Medicine**, Chengdu, v. 6, n. 5, p. 321-328, mai. 2006.
- WERNICKE, J. F. et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. **Neurology**, Indianapolis, v. 67, n. 8, p. 1411-1420, out. 2006.
- YASUDA, H. et al. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. **Journal of Diabetes Investigation**, Shiga, v. 2, n. 2, p.132–139, set. 2011.
- ZIEGLER, D. & FONSECA, V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. **Journal of Diabetes and Its Complications**, Dusseldorf, v. 29, n. 1, p. 146-156, ago. 2015.