



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# Duloxetina para depressão

## Sumário

|   |   |
|---|---|
| Resumo Executivo -----  | 3 |
| Contexto -----  | 3 |
| Registro da tecnologia na Anvisa -----  | 3 |
| Estágio de incorporação ao SUS -----  | 4 |
| Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --                                | 4 |
| Pergunta -----  | 4 |
| Métodos -----   | 4 |
| Critérios de inclusão e de seleção -----  | 4 |
| Definição das estratégias e realização das buscas -----                                   | 4 |
| Seleção das evidências -----  | 5 |
| Avaliação da qualidade das evidências -----   | 5 |
| Evidências -----  | 6 |
| Síntese dos resultados -----  | 8 |
| Conclusão -----   | 8 |
| Referências -----   | 8 |
| Identificação dos responsáveis pela elaboração -----                                      | 9 |
| Declaração de potenciais conflitos de interesse<br>dos responsáveis pela elaboração ----- | 9 |
| Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----                             | 9 |

# Resumo Executivo

## Tecnologia

O cloridrato de duloxetina é um agente antidepressivo do grupo dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). Seu mecanismo de ação resulta em um aumento da neurotransmissão destas substâncias no sistema nervoso central, a qual apresenta afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação de dopamina.

## Indicação

É indicado para o tratamento de transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho em pacientes com idade superior a 40 anos e transtorno de ansiedade generalizada.

## Pergunta

A duloxetina é eficaz na remissão de sintomas depressivos?

## Métodos

Realizou-se busca sistemática no **Pubmed** e NICE Evidence Search em 15 de junho de 2017. A pesquisa recuperou 54 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram seis publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, duas revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

## Resultados

As duas revisões sistemáticas localizadas que reportavam a eficácia da duloxetina em comparação com qualquer medicamento disponível no SUS ou placebo são altamente heterogêneas, tanto em termos de população, uma vez que um estudo incluiu apenas crianças e adolescentes e outro incluiu adultos, como em termos de comparadores, pois um estudo comparou apenas com placebo e o outro somente com a fluoxetina. Ambos os estudos indicaram que as tecnologias são semelhantes em termos de eficácia usando o desfecho resposta ao tratamento.

## Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida foram escassas e indicam que a eficácia e segurança da duloxetina são semelhantes a outro antidepressivo disponível no SUS e ao placebo.

# Contexto

## Registro da tecnologia na Anvisa

O cloridrato de duloxetina é um agente antidepressivo do grupo dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). Seu mecanismo de ação resulta em um aumento na neurotransmissão da serotonina e da noradrenalina no sistema nervoso central. Paralelamente, duloxetina apresenta afinidade fraca pelos transportadores que promovem a recaptação de dopamina<sup>1</sup>.

É indicado para o tratamento de transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho em pacientes com idade superior a 40 anos e ao transtorno de ansiedade generalizada<sup>1</sup>.



Atualmente, o cloridrato de duloxetina é autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, onde há oito registros vigentes.

Princípio ativo: cloridrato de duloxetina.

Marcas disponíveis no mercado<sup>2</sup>:

- Cymbalta® - cápsulas de liberação retardada de 30mg e 60mg;
- Cymbi® - cápsulas de liberação retardada de 30mg e 60mg;
- Dulorgran® - cápsulas de liberação retardada de 30mg e 60mg;
- Neulox® - cápsulas de liberação retardada de 30mg e 60mg;
- Velija® - cápsulas de liberação retardada de 30mg e 60mg.

### Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)<sup>2</sup>.

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não disponível<sup>2</sup>.

## Pergunta

A duloxetina é eficaz na remissão de sintomas depressivos?

**P:** Indivíduos com depressão

**I:** Duloxetina

**C:** Medicamentos disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina) ou nenhum tratamento

**O:** Melhora dos sintomas depressivos

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a duloxetina no tratamento da depressão comparada a outros medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando a melhora dos sintomas depressivos.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search , em 15 de junho de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas**

| Base                 | Estratégias  | Resultados |
|----------------------|--|------------|
| Pubmed               | ((“Duloxetine Hydrochloride”[MeSH] AND Depression[Mesh]) AND (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp]))) | 53         |
| NICE Evidence Search | (Duloxetine AND Depression) <sup>a</sup>   | 1          |

<sup>a</sup> Filtro para *Health Technology Assessments*

### Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 54 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram seis publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, duas revisões sistemáticas<sup>3-4</sup> foram selecionadas para compor a revisão rápida.

### Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)*<sup>5</sup>.

# Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Tabela 3.

**Tabela 2. Características dos estudos incluídos**

| Estudo                               | Objetivo   | Métodos   | Conclusões  | Limitações  | Evidência |
|--------------------------------------|--|---|---|---|-----------|
| Xu <i>et al.</i> , 2016 <sup>3</sup> | Analisar eficácia e tolerabilidade das ISRN em crianças e adolescentes com transtorno de depressão maior | <p>RS e metanálise de 5 ECRs com um total de 970 pacientes entre 7 e 17 anos, acompanhados entre 6 e 10 semanas. Uma busca abrangente da literatura de Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science e PsycINFO foi realizada de 1970 a 2015.</p> <p>A eficácia foi determinada pelo RR da taxa de resposta ao tratamento (definida como redução de 50% na pontuação da escala de depressão) e remissão (sintomas residuais mínimos pontuados por meio da HRSD, MADRS ou CDRS-R). E a tolerabilidade, pelo abandono escolar por qualquer motivo ou por efeitos adversos, bem como por risco de suicídio.</p> | <p>Três ECRs entre os estudos compararam duloxetina com placebo. Duloxetina não foi significativamente mais eficaz que o placebo para a resposta ao tratamento, mas foi para remissão (OR=1,45; IC95%=1,01-2,09; z=2,02; p=0,04), na qual apresentou significativa heterogeneidade (p = 0,28, I2 = 22%).</p> <p><b>Taxas de resposta</b><br/>           Atkinson, 2014 (RR=1,07; IC95%= 0,86-1,34)<br/>           Emslie, 2014-30mg (RR=1,15; IC95%= 0,92-1,45)<br/>           Emslie, 2014-60mg (RR=1,16; IC95%= 0,92-1,45)</p> <p><b>Taxas de remissão</b><br/>           Atkinson, 2014 (OR=1,00; IC95%= 0,55-1,83)<br/>           Emslie, 2014-30mg (OR=2,02; IC95%= 1,06-3,83)<br/>           Emslie, 2014-60mg (OR=1,60; IC95%= 0,83-3,09)</p> <p>Concernente à tolerabilidade, os pacientes que tomaram duloxetina e abandonaram o tratamento por qualquer razão e aqueles que tomaram placebo não alcançaram significância estatística:<br/>           Atkinson, 2014 (RR=1,65; IC95%= 0,96-2,85)<br/>           Emslie, 2014-30mg (RR=1,01; IC95%= 0,68-1,49)<br/>           Emslie, 2014-60mg (RR=1,33; IC95%= 0,34-5,21)</p> <p>Significativamente mais pacientes em uso de duloxetina abandonaram o tratamento por efeitos adversos do que aqueles em uso de placebo:<br/>           Atkinson, 2014 (RR=2,64; IC95%= 0,73-9,49)<br/>           Emslie, 2014-30mg (RR=1,84; IC95%= 0,55-6,12)<br/>           Emslie, 2014-60mg (RR=3,39; IC95%= 1,13-10,20)</p> <p>Nenhuma diferença significativa foi encontrada nos resultados relacionados ao risco de suicídio:<br/>           Atkinson, 2014 (RR=0,94; IC95%= 0,49 -1,80)<br/>           Emslie, 2014-30mg (RR=0,68; IC95%= 0,33-1,39)<br/>           Emslie, 2014-60mg (RR=1,13; IC95%= 0,61-2,10)</p> | <p>(1) O número de ECRs em torno da avaliação da tecnologia é baixo.</p> <p>(2) Os estudos apresentaram características da amostra diferentes (por exemplo, faixa etária de crianças e adolescentes, diferentes doses de duloxetina).</p> | 9/11      |

## Conclusão

|  |  |  |   |   |       |
|--|--|--|---|---|-------|
| Cipriani <i>et al.</i> , 2012 <sup>4</sup> | Avaliar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade da duloxetine em comparação com outros agentes antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo maior. | <p>RS e metanálise de ECRs de pacientes entre 18 anos ou mais, acompanhados entre 6 e 12 semanas.</p> <p>A eficácia foi determinada pela taxa de resposta (resposta ao tratamento com redução de pelo menos 50% na HRSD, MADRS ou qualquer outra escala de depressão) e remissão (sintomas residuais mínimos pontuados por meio da HRSD, MADRS ou outra escala).</p> <p>Tolerabilidade/ aceitabilidade, pela desistência total, saída por ineficácia ou devido a efeitos colaterais.</p> | <p>Não há evidências de que a duloxetine é menos ou mais eficaz que a fluoxetine em relação à taxa de resposta ao tratamento (OR= 0,81; IC95%=0,46-1,44; p=0,47; 2 ECR; n=222) e remissão (OR= 0,64; IC95%=0,35-1,17, e ECR; n=222).</p> <p>Em relação à aceitabilidade, nenhuma diferença foi encontrada entre as tecnologias em relação ao número de pacientes que descontinuaram o tratamento por qualquer causa (OR= 0,81; IC95%=0,45-1,46; p=0,47), devido à ineficácia (OR= 0,29; IC95%=0,05-1,85; p=0,19) ou devido a efeitos colaterais (OR= 3,56; IC95%=0,42-30,16; p=0,24).</p> <p>Além disso, duloxetine não apresentou taxa maior de participantes com pelo menos um evento adverso que a fluoxetine (OR= 1,03; IC95%=0,42-2,54; p=0,94). Quando analisados separadamente os efeitos adversos, não houve diferença entre as tecnologias:<br/>         Ansiedade (OR= 0,98; IC95%=0,38-2,53; p=0,96)<br/>         Constipação (OR= 1,90; IC95%=0,20-18,41; p=0,58)<br/>         Diarreia (OR= 0,69; IC95%=0,21-2,33; p=0,56)<br/>         Boca seca (OR= 1,43; IC95%=0,72-2,85; p=0,31)<br/>         Insônia (OR= 1,31; IC95%=0,44-3,93; p=0,63)<br/>         Náuseas/ vômitos (OR= 1,86; IC95%=0,89-3,90; p=0,09)<br/>         Sonolência (OR= 1,21; IC95%=0,45-3,23; p=0,71)</p> | O número de ECRs em torno da avaliação da tecnologia é baixo. | 10/11 |
|--|--|--|---|---|-------|

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

**Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas**

| Estudos                                    | AMSTAR item |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | # Sim |
|--|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
|  | 1           | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |       |
| Xu <i>et al.</i> , 2016 <sup>3</sup>       | S           | S | S | S | N | S | S | S | S | S  | N  | 9     |
| Cipriani <i>et al.</i> , 2012 <sup>4</sup> | S           | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | N  | 10    |

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

## Síntese dos resultados

As duas revisões sistemáticas localizadas que reportavam a eficácia da duloxetina em comparação com qualquer medicamento disponível no SUS ou placebo são altamente heterogêneas, tanto em termos de população, uma vez que um estudo incluiu apenas crianças e adolescentes e outro incluiu adultos, como em termos de comparadores, pois um estudo comparou apenas com placebo e o outro somente com a fluoxetina. Ambos os estudos indicaram que as tecnologias são semelhantes em termos de eficácia usando o desfecho resposta ao tratamento. Já para o desfecho remissão dos sintomas depressivos, duloxetina mostrou-se mais eficaz que o placebo e fluoxetina, mas não atingiu significância estatística e as diferenças no desenho da dosagem entre as tecnologias reduzem a validade dessa comparação direta.

## Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida foram escassas e indicam que a eficácia e segurança da duloxetina são semelhantes a outro antidepressivo disponível no SUS (fluoxetina) e ao placebo.

Assim, no contexto de elaboração desta revisão rápida, a evidência científica existente não garante a escolha de duloxetina comparada a outros antidepressivos disponíveis no SUS ou placebo com base em maior eficácia e segurança.

## Referências

1. Cloridrato de duloxetina [bula]. Hortolândia – SP: EMS S/A. [acesso em 15 junho 2017]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15089502016&pIdAnexo=3280372](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15089502016&pIdAnexo=3280372)

2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Duloxetina para o tratamento da depressão; 2015. [acesso em 15 junho 2017]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Duloxetina\\_Depressao.pdf](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Duloxetina_Depressao.pdf)

3. Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Braz J Med Biol Res.* 2016 May 24;49(6). pii: S0100-879X2016000600704. doi: 10.1590/1414-431X20164806.
4. Cipriani A1, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2.
5. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

### **Keitty Regina Cordeiro de Andrade**

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública  
Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina  
E-mail: keittyregina@hotmail.com  
Telefone: 61 98334-9119

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

### ▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**